

EXPERIENTIA



REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:

P. HUBER · R. MATTHEY · A. v. MURALT · L. RUZICKA
Basel Lausanne Bern Zürich

Redactor: H. MISLIN, Basel-Mainz

BIRKHÄUSER VERLAG BASEL

SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

L. R. REY: La conservation de la vie par le froid 449

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

- U. RENNER und D. A. PRINS: Voacanga-Alkaloide III. Voacristin: Identität mit Voacangarin und Abbau zu Iboxy-gain und Ibogain 456
- C. A. BENASSI, G. COLOMBO, and G. PERETTI: Free Amino Acids of the Hemolymph of *Anacridium aegyptium* L. (Orthoptera) 457
- K. ERISMANN und W. H. SCHOPFER: Untersuchungen über die Biosynthese der Vitamine der Folsäuregruppe bei grünen Pflanzen 459
- M. PRUSÍKOVÁ: Die Anwendung der wiederholten Entwicklung zur Trennung der Steroide auf dem Papier . . . 460
- MARIA ASSUNTA DIANZANI MOR: Paper Electrophoresis Separation of the Soluble Proteins of Rat Muscle Sarco-somes 461
- A. FREY-WYSSLING und J. W. SZARKOWSKI: Über die Aktivität der Tyrosinase in Tabaksamen 462
- G. LUDÁNY, J. RIGÒ, J. SÓS und Gy. VAJDA: Prednisolon-Na-succinat und die Phagozytose der Leukozyten . . 463
- K. HANUMANTHA-RAO: Histochemistry of Mehlis' Gland and Egg-Shell Formation in the Liver Fluke *Fasciola hepatica* L. 464
- C. BAGLIONI: Two New Pteridinic Pigments in *Drosophila melanogaster* 465
- M. E. BAYER: Zur Gestalt des Influenza-Virus 467
- B. SCHÄR und R. MEIER: Leukozytenemigrationsfördernde Wirkung durch Leukozytenschädigung 468
- D. STEVENS and E. SCHWENK: Amitosis in a New Ascites Tumor 470
- L. A. HANSON: Immunological Analysis of Bovine Blood Serum and Milk 471
- L. A. HANSON: Comparative Analysis of Human Milk and Human Blood Plasma by Means of Diffusion-in-Gel Methods 473
- R. GEIGY und H. STRIEBEL: Embryonalentwicklung der Termiten *Kaloterme flavicollis* 474
- NOBUSHIGÉ IKUSHIMA: The Formation of Two Independent Notochords in an Explant Taken from the Dorsal Blastoporal Area of an Early Gastrula of Amphibia 475
- D. A. SUTTON and L. W. MARASAS: Urinary Excretion of Aluminium after Administration in Chelated Forms . . 476
- M. K. PAASONEN and A. PLETSCHER: Increase of Free 5-Hydroxytryptamine in Blood Plasma by Reserpine and a Benzoquinolizine Derivative 477
- A. SVATOŠ: Über die villikininartige Wirkung des Harnes 479
- M. MANCIA, M. MEULDERS, and G. SANTIBÁÑEZ-H.: Changes of Evoked Potentials in Lateral Geniculate Body and Visual Cortex during Repetitive Photic Stimulation in the «Cerveau isolé» Cat. 479
- R. GOT, GEORGETTE LEVY et R. BOURRILLON: Analyse immunoélectrophorétique de la gonadotropine chorale humaine 480
- A. ANTHONY, S. BABCOCK, and F. ODA: Ozone Production by a Corona-type Loudspeaker and its Toxic Effects in Mice 481
- W. S. MOOS and H. C. MASON: The Behavior of Copper Complex Forming Hydroxyphenazine in Normal and Leukemic Mice 483

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

- H. MISLIN: Zum physiologischen Potenzbegriff (Theoria) 484
- Nobelpreise 1959 487

EXPERIENTIA



L'EXPERIENTIA publiera:

- 1° des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
- 2° de *brèves communications*;
- 3° informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées*.

Die EXPERIENTIA stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. *kurze Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse und Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

EXPER.

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Abonnement pour un an Fr. 68.-.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'EXPERIENTIA exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 2 mois avant la parution. Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 75 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces: $\frac{1}{1}$ page Fr. 220.-, $\frac{1}{2}$ page Fr. 132.-, $\frac{1}{4}$ page fr. 77.-. Placements spéciaux: prix sur demande. Demandes à l'éditeur.

L'EXPERIENTIA est imprimée en Suisse.

Editions Birkhäuser S. A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstrasse 19
Adresse téléphonique: Edita Bâle

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Ausland durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. Der Abonnementspreis beträgt Fr. 68.- (DM 68.-).

Alle Zuschriften an die Redaktion sind ausschliesslich an den Verlag zu richten. Redaktionsschluss 2 Monate vor Erscheinungsdatum.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 75 Gratisseparata im Format 14,5 x 21 cm, ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Separata und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separata sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Insertionspreise: $\frac{1}{1}$ Seite Fr. 220.-, $\frac{1}{2}$ Seite Fr. 132.-, $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 77.-; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme durch den Verlag.

Die EXPERIENTIA wird in der Schweiz gedruckt.

Birkhäuser Verlag AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstrasse 19
Telegraphadresse: Edita Basel

EXPERIENTIA si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni*;
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni, come pure altre comunicazioni* su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of EXPERIENTIA is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports*;
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPERIENTIA esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogn libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. L'abbonamento annuo è di fr. 68.-.

Tutti gli invii alla redazione di EXPERIENTIA vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 2 mesi prima della pubblicazione.

Gli autori ricevono, su desiderio, 75 estratti del formato 14,5 x 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indovato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati *prima* della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci: $\frac{1}{1}$ pag. fr. 220.-. $\frac{1}{2}$ pag. fr. 132.-, $\frac{1}{4}$ pag. fr. 77.-; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare alla casa editrice.

EXPERIENTIA si stampa in Svizzera.

Casa editrice Birkhäuser S. A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstr. 19
Indirizzo telegrammi: Edita Basilea

EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through booksellers or from the publishers. The annual subscription price fr. 68.-. All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers 2 months before the publication.

The authors receive, on request, 75 reprints 14,5 x 21 cm without cover free of charge. For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered *before* the number is printed.

Prices for advertising: $\frac{1}{1}$ page fr. 220.-, $\frac{1}{2}$ page fr. 132.-, $\frac{1}{4}$ page fr. 77.-. Advertisements should be sent to the publishers.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstr. 19
Telegrams: Edita Basel

Printed in Switzerland / Birkhäuser AG. Basel

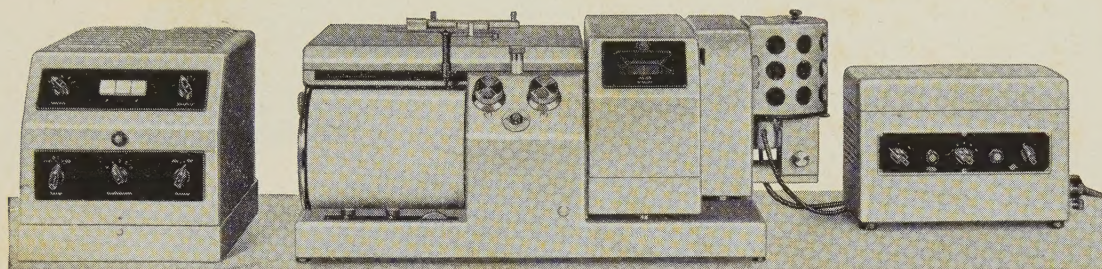
ZEISS

Registrierendes Spektralphotometer

RPQ 20A

Besondere Merkmale:

- Zweistrahlverfahren mit elektrischer Quotientenbildung. Strahlenteilung ohne bewegte optische Elemente.
- Wahlweise Registrierung von Transmissionsgrad, Extinktion (von 0 bis 1 oder 1 bis 2) und Intensität.
- Wellenlängenbereich von 200 m μ bis 2500 m μ .
- Zusatzgeräte für Remissionsmessung im Zweistrahlverfahren, für die Registrierung von Fluoreszenz- und Flammenspektren im Einstrahlverfahren in Vorbereitung.



Bitte verlangen Sie den Prospekt Nr. 50-658/E

Zuverlässige Beratung und Service durch eigenes Fachpersonal



Generalvertretung für die Schweiz:

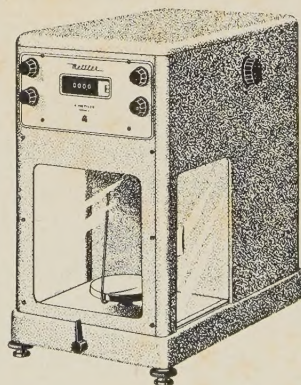
GANZ Optar AG
ZÜRICH

Bahnhofstr. 40 Tel. (051) 2516 75

Mettler
Analysen-
Waagen

E. Mettler
Pelikanstrasse 19
Zürich

Garantierte
Genauigkeit
Konstante
Empfindlichkeit
Bessere
Reproduzierbarkeit



A 2



Am Anfang jedes chemischen Produktes steht die Forschung, und zwar

gezielte Forschung

Zufallstreffer sind selten geworden. Ein gut aufeinander abgestimmtes Räderwerk, in dem jeder Forscher Teilaufgaben löst, die näher und näher zum Ziel führen, bis eines Tages der Wurf gelingt, ist heute der einzig gangbare Weg. In den Geigy-Laboratorien führen Hunderte von qualifizierten Mitarbeitern jährlich Zehntausende von Versuchen durch. Dieser hohe Einsatz in gezielter Forschung bürgt dafür, daß Geigy auch in Zukunft bei Verbrauchern in der ganzen Welt auf Vertrauen zählen darf.

Geigy

La conservation de la vie par le froid

Par L. R. REY*

Depuis fort longtemps, les physiologistes ont observé que, lors de la saison froide, certains animaux pouvaient présenter une activité réduite et demeurer pendant plusieurs mois en état de vie ralentie, c'est le phénomène d'hibernation naturelle. Il s'agit là d'ailleurs d'une manifestation très générale du froid qui agit toujours sur les organismes vivants comme un élément modérateur; ainsi, par exemple, la vitesse de circulation du sang, la croissance d'un végétal, la marche des fourmis, les mouvements des ailes d'un insecte, sont ralentis par le refroidissement (ROSTAND¹). L'hibernation naturelle chez les animaux à sang chaud constitue une réaction de défense de l'organisme contre la mauvaise saison. Placés dans un état de profonde torpeur, les hibernants ont une dépense métabolique réduite et leur température centrale s'abaisse jusqu'aux limites de la vie physiologique, + 15° à + 20°C, l'hypothermie devient donc une conséquence secondaire du sommeil hivernal.

De très nombreux travaux ont été consacrés à ce phénomène que l'on a tenté de reproduire au laboratoire. De là est née l'hypothermie artificielle, devenue en clinique l'hypothermie thérapeutique.

L'animal refroidi de plus de 20 degrés se présente apparemment comme un hibernant en hiver. Cependant, de nombreuses différences les opposent et c'est pourquoi l'on parle d'hypothermie artificielle et non d'hibernation artificielle. On peut, certes, obtenir l'abaissement de la température centrale, mais l'animal hypothermique est en état de coma et seule une technique de réanimation appropriée lui permettra de reprendre ses fonctions physiologiques normales. L'hibernant, au contraire, n'est qu'endormi et peut à tous moments retrouver son activité.

Toutefois, l'hypothermie artificielle a rendu d'immenses services en thérapeutique humaine et a permis, en physiologie expérimentale, de remarquables études (ANDJUS², GIAJA³). On a cherché, d'ailleurs, à dépasser ce stade et à réaliser une véritable suspension de l'activité vitale. Un refroidissement supplémentaire

en-dessous de + 15°C conduit à l'arrêt réversible des fonctions circulatoires et respiratoires. C'est l'état de mort apparente, parfois appelé mort clinique (ANDJUS⁴, NEGovski^{5,6}). Certains auteurs ont même réussi à congeler partiellement des hamsters sans perdre la possibilité de les réanimer (SMITH⁷, LOVELOCK et SMITH⁸). Il semblerait ainsi que l'on ait réussi à suspendre toute activité vitale et que la vie puisse être conservée indéfiniment aux alentours de 0°C. Il n'en est rien, car la mort clinique est un état instable qui ne peut se prolonger sans dangers. Elle ne constitue qu'un stade transitoire de quelques heures au plus, une mise en sommeil temporaire de l'organisme et non un blocage permanent de son activité physiologique.

En effet, même à 0°C, le métabolisme n'est pas arrêté et de très nombreuses réactions biochimiques se poursuivent activement. Il semble donc que seule une immobilisation totale de l'eau cellulaire puisse arrêter les phénomènes métaboliques. L'extraction directe de l'eau des tissus s'étant avérée impossible par suite des dégradations irréversibles qu'elle entraîne, on a cherché dans la congélation de la matière vivante une solution nouvelle. L'eau transformée en glace est définitivement extraite de la matière vivante et toute possibilité d'évolution ultérieure semble supprimée. Cependant, on peut se demander si les tissus supportent la cristallisation de leur eau de constitution et s'il est possible de conserver la vie par cette méthode.

Les diverses phases du refroidissement

Dans l'ensemble et principalement pour les animaux vertébrés à sang chaud, on est forcé de constater que, chaque fois qu'un tissu est congelé, conservé au froid puis dégelé sans précautions spéciales, il est invariablement tué. Il n'y a que de très rares exceptions, et en particulier, certains tissus cancéreux, diverses souches leucémiques résistent à la congélation. Quelques cellules, 1 à 2% sont en effet capables de reprendre vie après exposition au froid, et suffisent à engendrer à

* Ecole Normale Supérieure, Laboratoire de Physiologie, Université de Paris.

¹ J. ROSTAND, Rev. Gén. Froid 35, 1187 (1958).

² R. ANDJUS, C. R. Acad. Sci. 232, 1591 (1951).

³ I. GIAJA, Discours d'ouverture Symposium sur l'Hypothermie, XV^e Congrès International de Médecine et Pharmacie Militaires (Belgrade 1957).

⁴ R. ANDJUS, Rev. Gén. Froid. 36, 643 (1959).

⁵ V. NEGovski et V. I. SOBOLEF, Annexe 1958-3, Suppl. au Bul. Inst. Inter. Froid, 75 (1958).

⁶ V. A. NEGovski, *Pathophysiologie und Therapie der Agonie und des klinischen Todes* (Akademie Verlag Ed., Berlin 1959).

⁷ A. U. SMITH, Proc. Roy. Soc. London, B. 145, 391 (1956).

⁸ J. E. LOVELOCK et A. U. SMITH, Proc. Roy. Soc. London B. 145, 427 (1956).

nouveau la maladie dans des animaux de race sensible. Mais il s'agit là de cas isolés et l'on peut dire que l'immense majorité des tissus ne supporte pas le refroidissement à très basse température.

Pour quelles raisons les cellules sont-elles altérées de façon irréversible par la congélation? Quelles sont les causes de cette dénaturation profonde? C'est ce que nous allons envisager maintenant. Il nous faudra, pour cela, suivre les diverses phases du refroidissement et essayer de comprendre, à travers le déroulement des faits expérimentaux, comment se produit la rupture des équilibres naturels de la matière vivante, à quel stade du processus s'introduit ce phénomène de dégradation dont le résultat est la mort cellulaire.

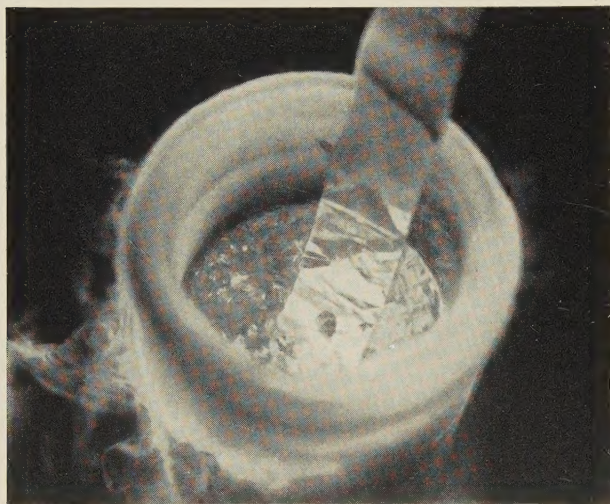


Fig. 1. Congélation d'un cœur d'Embryon de Poulet (6 jours et demi) dans l'azote liquide. L'organe est porté sur un ruban d'aluminium

L'apparition de glace crée des perturbations considérables, et, pour les analyser, nous prendrons un cas expérimental particulier, la congélation d'un cœur d'embryon dans l'azote liquide, et nous supposons que la température s'abaisse de manière uniforme. Tout d'abord, par suite de l'existence de forces capillaires considérables à l'intérieur du tissu, il se produit un certain retard dans la congélation de l'eau et l'on peut atteindre des températures de -15°C , sans qu'il y ait durcissement de l'organe. Dans une deuxième phase, cet état de surfusion, éminemment instable, ne tarde pas à cesser brutalement. L'eau cristallise de préférence dans les espaces inter-cellulaires et péri-cellulaires, puis ensuite à l'intérieur même des cellules. Comme les fluides tissulaires et le protoplasme sont formés en majeure partie de systèmes colloïdaux à faible concentration saline, la rupture d'équilibre conduit à de la glace pure en très petits cristaux qui envahissent la presque totalité du spécimen. Cependant, il demeure, entre ces cristaux, des espaces libres où se rassemblent les autres phases du milieu cellulaire. Les sels minéraux, en particulier, s'y trouvent en totalité

et, de ce fait, la concentration de ce liquide interstitiel devient très élevée. Si l'on poursuit alors le refroidissement, les cristaux de glace continuent à se développer et le réseau lacunaire se réduit encore tandis qu'augmente la tonicité du liquide qu'il contient (REY⁹).

Au cours de cette deuxième période de refroidissement, le protoplasme cellulaire se trouve donc soumis à tout un ensemble de conditions nouvelles: déshydratation progressive, pression mécanique exercée par les cristaux de glace et augmentation de la concentration saline du milieu ambiant.

Il ressort des travaux de l'Ecole Anglaise et surtout de ceux de LOVELOCK¹⁰ et de POLGE¹¹, que, parmi ces divers facteurs, l'augmentation de la tonicité du milieu cellulaire joue le rôle primordial. Les cellules seraient soumises, d'une part à un choc osmotique très élevé, et d'autre part les solutions hypertoniques pourraient avoir comme effet de dissoudre certaines protéines constitutives qui précipiteraient au dégel entraînant par là-même des altérations irréversibles. Lorsque le tissu congelé se trouve être une suspension cellulaire comme c'est le cas du sang, du sperme, de la moelle osseuse, il convient de souligner que les cellules se trouvent rassemblées dans les veines liquides qui entourent les cristaux de glace, et, que de ce fait là, elles sont imprégnées directement par les solutions salines concentrées. Dans un tissu compact, le phénomène est légèrement différent, mais l'on peut dire que dans le protoplasme cellulaire, la substance active se trouve précisément baignée par les liquides hypertoniques.

Une très jolie expérience due à SLOVITER¹², (SMITH¹³) le démontre aisément. On congèle du sang vers -20°C dans un tube à essai, en présence d'une solution protectrice, afin d'éviter l'hémolyse et on le laisse à cette température pendant plusieurs semaines. Lorsqu'on examine le tube à la fin de cette période, on constate qu'il existe, à sa partie inférieure, un culot de globules rouges sédimentés. Ainsi, au travers d'un milieu congelé et en apparence rigide, les cellules ont-elles pu cheminer tout au long des veines liquides entre les cristaux de glace pour s'accumuler au fond du tube. La solution n'était qu'une éponge de glace imbibée de solutions salines concentrées.

Nous voyons là combien un examen superficiel des effets biologiques du froid peut être trompeur. Bien loin d'être bloqués par la congélation, les milieux tissulaires environnés de glace restent liquides et se concentrent. L'immobilisation de l'eau n'est pas encore atteinte et il faudra poursuivre le refroidissement. En

⁹ L. R. REY, *Conservation de la vie par le froid* (Herman Ed., Paris 1959).

¹⁰ J. E. LOVELOCK, Ciba Foundation Symposium (J. et A. Churchill, Ed., Londres 1954), p. 131.

¹¹ C. POLGE et J. E. LOVELOCK, *Vet. Record*, 64, 396 (1952).

¹² H. SLOVITER, cité par SMITH¹³.

¹³ A. U. SMITH, dans *Biological Applications of Freezing and Drying* (R. J. C. Harris, Ed., Acad. Press., N. Y. 1954), p. 1.

effet, ce n'est généralement que pour des températures beaucoup plus basses encore, de l'ordre de -50°C à -60°C , que l'on obtient la cristallisation totale du tissu, ce qui constitue la troisième étape du refroidissement. Là, ce sont les liquides hypertoniques eux-mêmes qui se solidifient en donnant des mélanges plus ou moins complexes de cristaux de glace, de cristaux d'hydrates divers et des innombrables substances contenues dans la cellule. Par analogie avec ce que l'on obtient dans la congélation de solutions salines simples, on appelle généralement ces mélanges solides hétéroclites, des mélanges eutectiques. La cristallisation des phases liquides va porter le coup de grâce à nos cellules déjà bien éprouvées par les assauts précédents. Lorsque la cristallisation des eutectiques se fait progressivement, le corps cellulaire va être disloqué par les efforts de pression périphériques. Si, au contraire, la solidification est instantanée, c'est à la séparation brutale des phases à l'intérieur du cytoplasme et du noyau qu'il faut attribuer les phénomènes d'altération.

La période finale de refroidissement entre -60°C et -190°C n'apporte pas, du moins en apparence, de faits nouveaux, à l'exception peut-être de transformations thermodynamiques plus ou moins complexes de certains systèmes cristallins particuliers et lorsque l'on atteint la température d'équilibre de -196°C le tissu est définitivement plongé dans un état d'inertie totale.

La période de réchauffement et le processus de dégel

Peut-on affirmer qu'il est déjà mort, ou bien les altérations dont nous avons suivi le cours ne sont-elles que le prélude à des transformations ultérieures conduisant à la mort? Il est difficile de le dire et le seul point qui paraisse certain est que la cellule a subi des modifications très profondes, et dont certaines sont irréversibles. De toutes manières, les risques de dégradation ultérieure ne sont pas définitivement écartés. En effet, il faut encore, pour apprécier le degré de survie du tissu, le réchauffer jusqu'à sa température normale d'incubation, soit 37°C environ, et au cours de ce processus nous allons assister à une nouvelle évolution du matériel congelé.

Dans les premiers stades du réchauffement, il ne se produit pas de modifications visibles et jusqu'à la température de -75°C il est nécessaire de recourir à des techniques d'observation très spécialisées pour mettre en évidence de faibles transformations thermodynamiques des systèmes cristallins. Par contre, lorsque la température s'élève au-dessus de -75°C et surtout à partir de -65°C , on observe un remaniement progressif des structures cristallines (MERYMAN¹⁴, REY¹⁵). Les petits cristaux de glace se fusionnent en masses plus importantes tandis que, par en-

droits, débute la fusion partielle des mélanges eutectiques. Vers -30°C , l'aspect externe du tissu n'a pas changé, mais son architecture interne est totalement bouleversée. On trouve, dans la cellule, d'énormes masses cristallines entourées de lanières de protoplasme déshydraté baignant dans des solutions salines concentrées. Les altérations qui se produisent alors sont beaucoup plus importantes que celles qui avaient accompagné la congélation, car la fusion est un processus très lent. Il y a contact prolongé avec les liquides hypertoniques, dont l'action nocive se poursuit jusqu'à la disparition totale de la glace vers 0°C . La libération brutale de l'eau de dégel qui en résulte provoque un brusque «coup de pompe» osmotique et aggrave encore la dégradation des édifices colloïdaux qui, le plus souvent, précipitent de manière irréversible. L'élévation ultérieure de la température jusqu'à 37°C n'amène plus de changements structuraux importants, mais s'avère également incapable de rétablir l'organisation primitive.

Aussi, lorsque le tissu a atteint son optimum thermique, il ne représente plus de la matière vivante, mais la silhouette disloquée d'un agrégat de cadavres cellulaires. Dans le protoplasme démantelé, l'agitation brownienne des granules protéiques s'est substituée aux phénomènes de cyclose, l'évolution anarchique de systèmes enzymatiques en voie de dégénérescence a remplacé le déroulement harmonieux des processus métaboliques. L'activité régulière de la cellule a fait place aux spasmes désordonnés d'une matière agonisante dont la vie s'effrite tandis que l'agitation thermique des débris organiques envahit progressivement les édifices colloïdaux. Il y a rupture irrémédiable des liens organiques de la substance vivante, perte définitive de l'unité cohérente de ses éléments, le charme est rompu, la cellule est morte.

Comment éviter la mort par le froid:

Deux solutions au problème de la conservation de la vie

Devant la profondeur et l'étendue des dégradations provoquées par le froid, on peut se demander s'il est possible d'éviter ces altérations et de sauvegarder la vie au milieu des dislocations du refroidissement. De nombreuses solutions ont été proposées, mais rares sont celles qui ont pu donner satisfaction. Cependant, au cours des dernières années, des progrès sensibles ont été réalisés dans ce domaine et je voudrais exposer deux méthodes fort différentes mais qui ont donné lieu à de très remarquables expériences.

Vitriification et vitrofusion

A l'origine de la première d'entre elles, se trouve le grand savant américain Basile LUYET dont les travaux dans le domaine de la biologie du froid font autorité depuis de nombreuses années. Pour éviter les altérations provoquées par la lente dénaturation des cellules

¹⁴ H. T. MERYMAN, Proc. Roy. Soc. B. 147, 452 (1957).

¹⁵ L. R. REY, Bull. Inst. Inter. Froid 34, 993 (1959).

au cours de l'exposition au froid, le Professeur LUYET¹⁶ propose de refroidir le tissu à une vitesse telle que le protoplasme soit saisi brutalement, vitrifié en une fraction de seconde et sans laisser ainsi le temps à la cristallisation de se produire. De la sorte, la cellule se trouve transportée sans changement à sa température de conservation et l'eau, immobilisée sur place dans les systèmes protoplasmiques, n'a pas le temps d'être extraite sous forme de glace. Cette séparation de l'eau des colloïdes cellulaires, cette cryosynérèse décrite il y a déjà plus de 50 ans par MOLISH¹⁷, MATRUCHOT et MOLLIARD¹⁸, ne peut donc avoir lieu, le tissu est vitrifié sans avoir pu se transformer. Inversement, le dégel doit s'accomplir dans les mêmes conditions et une «vitrofusion» doit suivre la vitrification initiale.

De très nombreuses recherches ont permis d'étayer cette théorie par des faits expérimentaux précis et le Professeur LUYET¹⁹ a pu réanimer de la sorte, du moins de façon temporaire, des anguillules du vinaigre, des tubes cardiaques embryonnaires et même des spermatozoïdes après congélation dans l'azote liquide à -196°C .

Certes, l'idée est séduisante, mais combien plus difficile en est la réalisation pratique. Pour obtenir l'immobilisation de l'eau dans ses localisations initiales et prévenir toute cristallisation, il faut opérer la congélation à des vitesses incroyablement élevées, et la température doit s'abaisser de $+37^{\circ}\text{C}$ à -196°C , en quelques millièmes de seconde. De même, si l'on veut empêcher des mouvements internes de recristallisation de l'eau à basse température à partir de -65°C , ainsi que nous l'avons vu plus haut, il faut également procéder à un dégel instantané. Il est facile de comprendre que la réalisation de gradients thermiques de plusieurs dizaines de milliers de degrés par seconde entraîne des difficultés quasi insurmontables et certains auteurs ont envisagé, sans le moindre humour, d'attacher leurs tissus à une balle de fusil pour les tirer dans le bain réfrigérant.

C'est assez dire que la méthode de congélation ultra-rapide n'est pas d'un emploi commode et que ses applications demeurent restreintes à quelques cas particuliers favorables: un film capillaire de sang porté par une boucle métallique, une infime gouttelette de sperme ou quelques animalcules minuscules. Il ne saurait être question et il ne peut être question de l'appliquer à des fragments tissulaires plus volumineux et dès que la taille du spécimen excède $1/4$ de millimètre, le pourcentage de survie devient insignifiant. De plus, il semble que pour certains tissus un refroidissement trop

rapide ne soit pas compatible avec le maintien de la viabilité. Ce phénomène, connu sous le nom de «choc thermique» n'a pas reçu encore d'explication valable.

L'addition de substances protectrices: la glycérine

C'est pourquoi les auteurs, pour la plupart, se sont tournés vers la recherche de substances additionnelles, dites protectrices, dont l'introduction dans le milieu cellulaire pourrait permettre à un tissu de supporter sans dommages la congélation et le dégel.

Par analogie avec ce qui avait été obtenu pour les bactéries, on a tout d'abord essayé divers sucres et surtout le glucose, mais les résultats n'ont généralement pas été satisfaisants. Cependant, LUYET^{16, 20} et al. ont réussi à congeler sans dommages des spermatozoïdes de grenouille, à -196°C , après les avoir au préalable plasmolysés par immersion dans une solution concentrée de sucrose. Dans ce cas particulier, une déshydratation partielle ajoutait ses effets protecteurs à ceux du sucrose proprement dit. C'est pourquoi, certains chercheurs ont pensé que l'on pourrait découvrir des substances protectrices en recherchant les corps susceptibles de provoquer une déshydratation ménagée de la cellule sans risques d'altération. Parmi les divers composés organiques qui furent essayés, c'est le glycol-éthylénique qui a donné les meilleurs résultats. Différents tissus dont la peau purent ainsi supporter une congélation rapide dans l'azote liquide après un bref séjour – de 10 à 20 sec – dans l'éthylène-glycol. Toutefois, il est difficile d'extrapoler cette technique à d'autres types de tissus. En effet, d'une part il est difficile de prévoir et d'ajuster le degré de déshydratation à atteindre et d'autre part l'éthylène-glycol possède une action toxique que l'on ne peut négliger et qui restreint considérablement le champ de ses applications. Enfin, les tissus traités par cette technique doivent être congelés très rapidement ce qui, nous le savons, impose une limite supplémentaire.

La solution du problème restait donc introuvable et l'on commençait à désespérer de l'entrevoir un jour, lorsqu'en 1946, le grand biologiste français JEAN ROSTAND²¹ signalait dans une note à l'Académie des Sciences, que l'addition d'une faible quantité de glycérine (5 à 10%) à du sperme de grenouille, lui permettait de supporter une congélation à -6°C pendant une vingtaine de jours. Lorsqu'à la fin de cette période le sperme était dégelé, les spermatozoïdes retrouvaient leur motilité initiale. Il est inutile d'insister sur l'intérêt et la portée considérables de cette observation qui constitue le point de départ des recherches nouvelles et qui a transformé la biologie des basses températures.

Des expériences similaires ne tardèrent pas à être réalisées, et en 1949, l'équipe de chercheurs britanni-

¹⁶ B. J. LUYET, dans *Freezing and Drying* (R. J. C. Harris, Ed., the Institute of Biology, Londres 1951), p. 77.

¹⁷ H. MOLISCH, A. U. SMITH, et A. S. PARKES, *Flora* 97, 121 (1907).

¹⁸ L. MATRUCHOT et M. MOLLIARD, *C. R. Acad. Sci.* 132, 495 (1901).

¹⁹ B. J. LUYET et P. M. GEHENIO, *Biodynamica* (Ed. Normandy, Miss. 1940).

²⁰ B. J. LUYET et F. GONZALEZ, *Biodynamica* 7, 61 (1951).

²¹ J. ROSTAND, *C. R. Acad. Sci.* 234, 2310 (1946).

ques placée sous la houlette du Professeur PARKES²² montrait que la glycérine pouvait protéger des spermatozoïdes d'oiseau contre les effets d'un refroidissement à -79°C dans la neige carbonique. Ce fut la deuxième découverte du pouvoir protecteur de la glycérine, puisque, de manière assez paradoxale, les savants anglais ignoraient les travaux publiés par Monsieur JEAN ROSTAND. Peu après, la même équipe étendait ses résultats à d'autres tissus plus complexes, comme l'ovaire, le testicule, l'hypophyse, et abordait des températures plus basses, en particulier celle de l'azote liquide, -196°C . Depuis lors, un très grand nombre de travaux sont consacrés chaque année à ce problème et dans les laboratoires de cryobiologie du monde entier, le flacon de glycérine est devenu l'instrument indispensable pour l'étude de la survie des tissus aux basses températures.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que le glycérol puisse apporter une protection efficace à une grande variété de tissus provenant d'animaux à sang chaud, adultes ou à l'état d'embryons. Toutefois, la technique d'imprégnation, de congélation, de conservation et de dégel, n'est pas uniforme et varie d'un organe à l'autre. Aussi est-il toujours nécessaire de procéder à une étude précise des conditions de congélation pour s'assurer que la méthode employée est parfaitement adaptée au matériel que l'on utilise, et cela entraîne souvent des recherches longues et minutieuses.

Cependant, malgré l'apparente diversité de ces méthodes de congélation, il existe un certain nombre de données fondamentales dont il faut tenir compte pour assurer la survie des tissus congelés. En effet, quel que soit le tissu que l'on envisage, le mécanisme de la protection apportée par la glycérine reste le même et les variations qui s'inscrivent sur la technique générale ne font que traduire l'individualité physiologique des différents tissus. La sensibilité des cellules à l'égard du refroidissement dépend de leur nature propre, mais le processus réactionnel du tissu constitue l'une des données fondamentales de la matière vivante.

Rôle protecteur de la glycérine. Comment s'exerce la protection due à la glycérine? Quels sont les mécanismes qui compensent ou suppriment les effets destructeurs des très grands froids? C'est ce que je voudrais évoquer maintenant, en prenant comme exemple la congélation du cœur d'embryon de poulet dans l'azote liquide. Les expériences réalisées dans mon laboratoire depuis plusieurs années, nous ont conduits à analyser les diverses étapes du séjour de l'organe à basse température, et cela, à la fois par des moyens physiologiques et par des techniques strictement physiques (REY^{23, 24}).

L'influence de la glycérine sur les processus de cristallisation. Il existe tout d'abord, pour le cœur d'embryon de poulet, une concentration optima en glycérine du liquide d'imprégnation qui se situe aux environs de 30%. Quant à la durée de la période d'imprégnation elle-même, elle n'excède pas 30 min.

Activité Physiologique

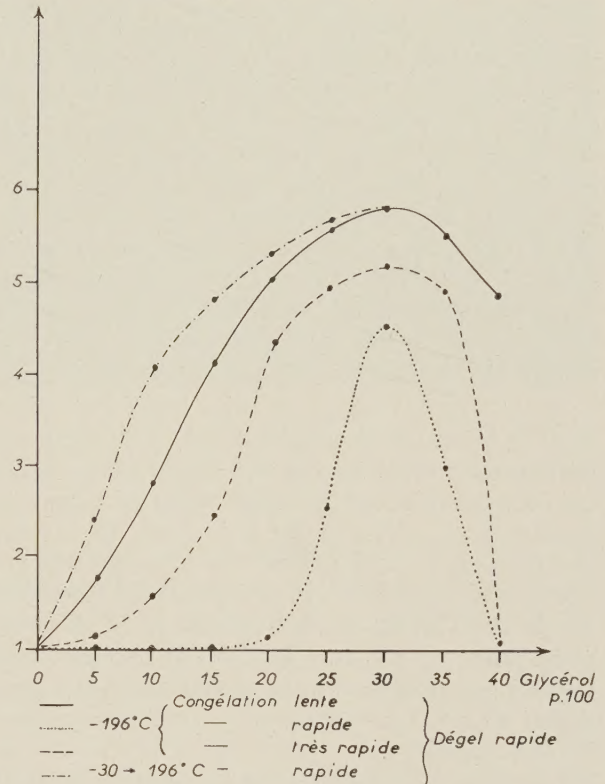


Fig. 2. Variation de l'activité physiologique du cœur entier d'Embryon de Poulet (6 jours et demi) refroidi dans l'azote liquide à -196°C , en fonction de la vitesse de congélation et de la concentration en glycérol du liquide d'imprégnation. — Culture d'organe de 24 h incubée à $+38^{\circ}\text{C}$

Activité physiologique: (1) aucune activité. — (2) battements de points ventriculaires isolés. — (3) battements d'un seul ventricule. — (4) battements des deux ventricules. — (5) battements des oreillettes et des ventricules. — (6) battements coordonnés des oreillettes et des ventricules

Lorsque l'organe est parfaitement pénétré par la glycérine, il peut être congelé soit directement, soit à l'intérieur d'un tube en verre plongé dans l'azote liquide. Au cours de la première période du refroidissement, on constate que la glycérine facilite l'état de surfusion et retarde le début de la cristallisation qui ne commence guère que vers -25°C à -30°C environ. Malgré leur apparition brutale, les cristaux de glace se développent très lentement et donnent une texture feutrée de cristallites péricellulaires. Les liquides interstitiels sont ainsi très finement divisés et leur concentration saline reste faible. En effet, au fur et à mesure que l'eau tissulaire se sépare sous forme de glace, la quantité de glycérol libre augmente et entraîne une dilution continue des solutions salines hypertoniques.

²² C. POLGE, A. U. SMITH et A. S. PARKES, *Nature* 164, 666 (1949).

²³ L. R. REY, *Proc. Roy. Soc. B.* 147, 460 (1957).

²⁴ L. R. REY, *J. Embryol. exp. Morph.* 6, 171 (1958).

En outre, la pénétration du glycérol dans la cellule elle-même contribue à éviter ou du moins à réduire fortement le choc osmotique.

Au fur et à mesure que la température s'abaisse, l'eau libre achève sa cristallisation de manière très progressive. Il y a donc adaptation lente des colloïdes cellulaires au changement de milieu, et cela se poursuit jusque vers -50°C . Lorsque l'on descend en-dessous de cette température, les solutions interstitielles très riches en glycérine deviennent de plus en plus épaisses et leur viscosité augmente considérablement. Une partie cristallise lentement tandis que les liquides résiduels, devenus rigides, donnent des structures vitreuses. A l'intérieur du protoplasme cellulaire les phénomènes sont identiques mais, par suite de la présence de substances macro-moléculaires, les formations vitreuses sont prédominantes. Vers -100°C cette transformation est complète et le cœur devenu absolument solide se refroidit jusqu'à -196°C où il pourra se maintenir de façon indéfinie.

Ainsi, la présence de la glycérine transforme totalement le processus de congélation et le régularise. La cristallisation est lente et se fait en très petits cristaux qui ne provoquent pas de détérioration mécanique des structures cellulaires. Au fur et à mesure de l'apparition de la glace, la concentration saline augmente graduellement et, par suite de la diffusion du glycérol à l'intérieur des cellules, le choc osmotique est en partie évité. Enfin, il n'y a plus formation de mélanges eutectiques à cristallisation brutale, mais établissement progressif de structures vitreuses qui n'évoluent plus à basse température.

La vitesse de congélation ne joue plus alors un rôle fondamental, mais, cependant, il est souhaitable que la zone des températures dites dangereuses, entre 0°C et -40°C , soit franchie assez rapidement. En effet, c'est dans cet intervalle de températures que les mélanges salins, même dilués par le glycérol, ont leur concentration la plus élevée, tout en gardant une assez grande fluidité. Il persiste donc un risque d'altération possible et un séjour trop prolongé vers -30°C , par exemple, entraîne en moins d'une heure, la perte presque totale du pouvoir de survie. Par contre, lorsque la température atteint -60°C , la haute viscosité des solutions salines empêche une dégradation rapide et la vitesse de refroidissement peut être très lente. Néanmoins, le passage de 0°C à -40°C , s'il doit être rapide, ne peut être comparé à la congélation instantanée préconisée par LUYET, et une durée de refroidissement de quelques minutes donne d'excellents résultats.

Températures de conservation et vitesses de dégel. Si l'on envisage maintenant la phase de réchauffement et de dégel, on assiste à une évolution inversée de tous les phénomènes. Les structures vitreuses deviennent progressivement fluides tandis que la glace se résorbe lentement au profit des veines liquides qui ne tardent

pas à se rejoindre pour établir un réseau continu à travers le spécimen. Si le réchauffement est très lent, on peut également assister à une évolution des cristaux de glace très semblable à celle que nous avons déjà observée. Les petits cristaux se rassemblent et se fusionnent pour donner des masses plus volumineuses qui grossissent jusque vers -10°C où débute la phase de fusion terminale. La disparition finale de la glace revêt ici un caractère graduel et l'on n'assiste pas dans les tissus à cette débacle instantanée que nous avons constatée en l'absence de glycérine.

De l'étude du processus de dégel à l'intérieur des tissus, on peut tirer deux conclusions importantes. Tout d'abord, la température de conservation d'un tissu doit se situer dans la zone où les structures vitreuses persistent à l'état permanent. En effet, il faut d'une part éviter tout risque d'altération par les solutions salines, et d'autre part prévenir les mouvements de recristallisation de la glace et la formation des grosses masses cristallines qui en résultent. Les études théoriques montrent qu'il faut, pour cela, conserver les cœurs à une température inférieure à -120°C et, par exemple, le maintien des tissus dans un bain d'azote liquide à -196°C offre toutes les conditions de sécurité. Dans la pratique il faut tenir compte de la forte viscosité des solutions interstitielles et de la lenteur du processus de recristallisation à des températures beaucoup plus élevées. La vitesse d'évolution du système congelé n'est plus négligeable mais reste très faible jusque vers -60°C . Cependant, si la durée de conservation doit atteindre plusieurs mois, voire même une année, il ne faudra pas s'élever au-dessus de -75°C . Une simple enceinte isotherme garnie de neige carbonique constitue alors un moyen commode de maintenir cette température.

Il est une deuxième conclusion que l'on peut tirer de l'étude de la période de réchauffement, c'est la vitesse minimum de chauffage qui est nécessaire pour éviter les altérations dues aux solutions salines interstitielles. A priori, il peut sembler que ce problème soit l'inverse de celui du refroidissement. Il n'en est rien et c'est au physicien américain MERYMAN¹⁴ que l'on doit l'explication de cette anomalie. Elle tient principalement au fait que la glace est un meilleur conducteur de la chaleur que l'eau et que sa chaleur spécifique est inférieure de moitié à celle de l'eau. Ainsi, au cours du réchauffement, la température s'élève-t-elle très rapidement à l'intérieur du tissu et stagne-t-elle ensuite pendant longtemps dans cette zone de températures dangereuses, entre 0°C et -30°C , où l'on risque toujours que de graves altérations se produisent. Au contraire, lors du refroidissement, la température s'abaisse très vite dans la masse congelée et la durée de séjour dans la «zone interdite» est relativement beaucoup plus courte. De la sorte, se trouve expliqué ce fait paradoxal: si le temps nécessaire au refroidissement d'un organe est égal au temps nécessaire pour son dégel, la tempé-

rature s'abaisse beaucoup plus vite de 0°C à -30°C qu'elle ne s'élève de -30°C à 0°C .

Activité Physiologique

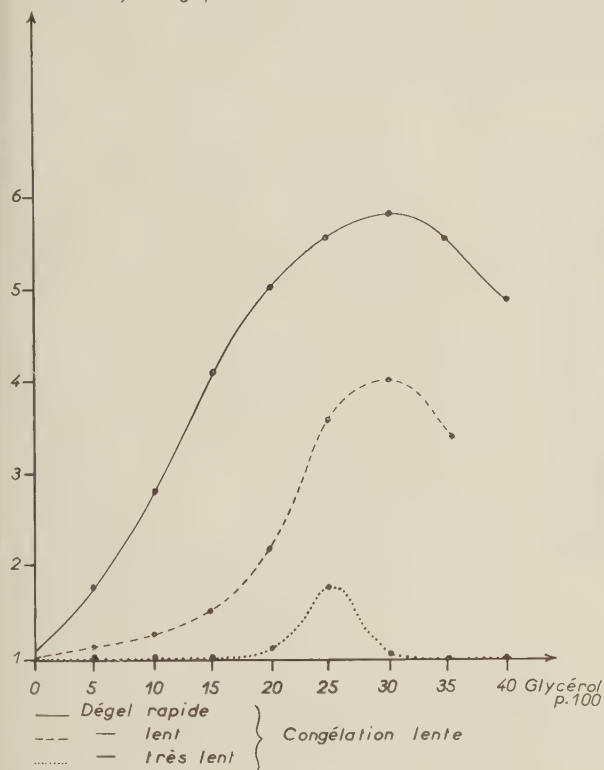


Fig. 3. Variation de l'activité physiologique du cœur d'Embryon de Poulet congelé dans l'azote liquide (-196°C), en fonction de la vitesse de dégel et de la concentration en glycérol du liquide d'impregnation

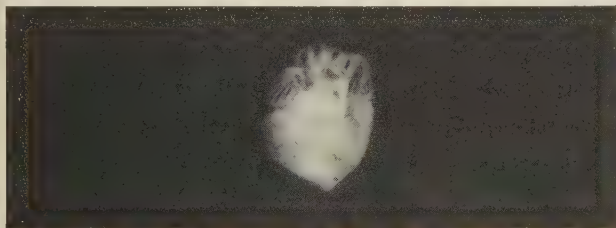


Fig. 4. Cœur d'Embryon de Poulet après congélation et dégel, et avant la mise en culture

Il sera donc toujours nécessaire, pour préserver la structure des tissus, de les réchauffer et d'en effectuer le dégel dans le minimum de temps possible. C'est pourquoi les tissus congelés sont immergés directement dans un bain liquide tiède maintenu à 37°C , dès leur sortie de l'appareil conservateur. Le dégel s'effectue en quelques secondes et le tissu peut alors être utilisé pour l'étude de la survie.

Dans ces conditions, un cœur d'embryon se remet à battre régulièrement et des spermatozoïdes peuvent

retrouver leur motilité initiale ainsi que leur pouvoir fécondant, même après des années de conservation. Pour le cœur d'Embryon de Poulet, nous avons constaté récemment (REY et SIMATOS²⁵) que la reprise d'activité électrique était très rapide. Au bout de six heures l'électrogramme est normal et il est possible de l'étudier pendant plusieurs jours.

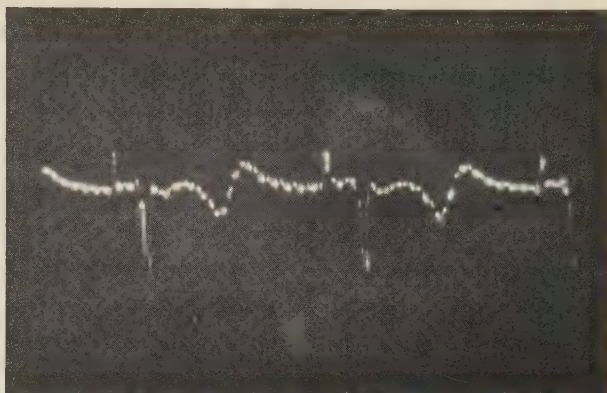


Fig. 5. Electrogramme d'un cœur d'Embryon de Poulet (6 jours et demi) mis en culture après congélation à -196°C dans l'azote liquide. — La courbe oscillographique est marquée en $\frac{1}{100}$ de seconde par modulation basse fréquence

Grâce à l'emploi mesuré du froid en biologie, ce n'est donc plus poursuivre une chimère que de chercher à conserver la vie, et cette méthode connaît déjà de multiples applications.

Au laboratoire, elle permet la conservation des clones cellulaires et des tumeurs souches. En économie rurale elle est à l'origine des banques de sperme permettant la fécondation artificielle de troupeaux entiers à l'aide de semence sélectionnée. Enfin, en médecine et chirurgie, elle ouvre des horizons immenses (REY²⁶). En effet, la conservation de longue durée de tissus endocriniens fonctionnels, permettra, peut-être un jour, lorsque les barrières antigéniques pourront être vaincues, de pallier des déficiences organiques naturelles ou accidentelles.

Summary

It has been found that, by addition of a certain amount of glycerol, it is possible to store living animal tissues in the frozen state over very long periods of time. The cooling velocity, the temperature of storage and the rate of thawing are important factors. Under the optimal conditions, experiments done on the heart of the chick embryo have shown that complete recovery of the normal physiological activities can be achieved after freezing in liquid nitrogen.

²⁵ L. R. REY et D. SIMATOS, C. R. Acad. Sci., Rio-de-Janeiro, sous presse (1959).

²⁶ L. R. REY, Rev. Quest. Sci. Fr. 18, 541 (1957).

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Voacanga-Alkaloide III¹.

Voacristin: Identität mit Voacangarin und Abbau zu Iboxygain und Ibogain

Voacristin (I)^{1a} vom Smp. 112–114°C, das aus Äther in einer Modifikation vom Smp. 163–165°C erhalten werden konnte, besitzt auf Grund neuer Analysen die Formel $C_{22}H_{28}N_2O_4$, zwei Methoxylgruppen und eine C-Methylgruppe, aber keine C-Äthylgruppe. Aus dem Vergleich der Konstanten des Voacristins und Voacangarins² sowie aus der Identität ihrer Spektren³ geht hervor, dass es sich bei beiden um denselben Stoff handelt. Acetylierung liefert O-Acetylvoacristin, Smp. 191–193°C, $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ ($CHCl_3$).

Durch alkalische Verseifung entsteht aus (I) die Voacristinsäure (II), die in saurem Milieu beim Erwärmen zu Iboxygain (III)⁵, Smp. 234–236°C, $[\alpha]_D^{25} = -7^\circ$ ($CHCl_3$), – 10,5° (EtOH), dekarboxyliert. Mit Diazomethan wird aus (II) wieder (I) erhalten. Mit Tosylchlorid-Pyridin bei Raumtemperatur entsteht aus (III) ein quartäres Tosylat (IV), Smp. 267–268°C, $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ (EtOH), das mit dem in der Literatur als Derivat des Pyrrolidins formulierten^{2,5} Salz identisch ist.

Die im quart. Tosylat (IV) nachgewiesene C-Methylgruppe gehört dem Kation an und nicht dem Tosylation, da bei der Oxydation der *p*-Toluolsulfosäure nur etwa 11% ihrer C-Methylgruppe erfasst werden (ber. CH_3 8,71; gef. 0,91%)⁶.

Behandlung des quart. Tosylats (IV) mit Basen führt zu einem Gemisch von gesättigten und ungesättigten tertiären Aminen. Die Natur der gesättigten Komponente ist abhängig von der Art der verwendeten Base: beim Erwärmen von (IV) mit wässriger Natronlauge entsteht Iboxygain (III), mit Natriumäthylat in Äthanol aber eine Substanz (V), Smp. 194–196°C, $[\alpha]_D^{25} = -16,3^\circ$ (EtOH), die eine Äthoxylgruppe enthält und die auf Grund des Vergleiches der Konstanten und IR.-Spektren mit dem « γ -Isomeren»² identisch ist. Wir vermuten, dass in (V) der Iboxygain-Äthyläther vorliegt.

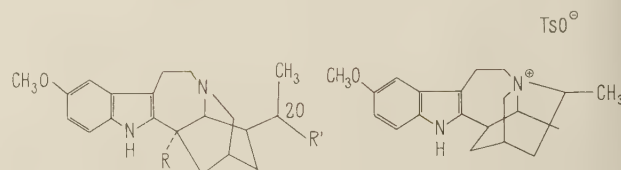
Von den aus (IV) mit Natronlauge oder Natriumäthylat gebildeten ungesättigten tertiären Aminen konnte durch Craig-Verteilung das Dehydroibogain (VI), Smp. 155–156°C, $[\alpha]_D^{25} = -80,3^\circ$ (EtOH), rein erhalten werden. Es enthält 0,45 C-Methylgruppen⁷, aber keine

C-Äthylgruppe. Dehydroibogain ist seinem Verhalten nach dem Ibogain sehr ähnlich. Auch die Spektren beider Stoffe sind nahezu identisch; immerhin treten im IR.-Spektrum von (VI) Banden auf bei 6,12(sh), 10,0 und 11,1 (verstärkt) (in KBr), sowie bei 6,12(sh), 10,0 und 11,0 μ (in CH_2Cl_2), die auf das Vorliegen einer Vinylgruppe hinweisen⁸. In der Tat liess sich (VI) glatt zu Ibogain (VII) hydrieren.

Wurde das Gemisch der aus (IV) erhaltenen Methine zuerst hydriert und anschliessend chromatographiert, so fand man neben dem aus (VI) hervorgegangenen Ibogain (VII) noch eine mit diesem isomere Base (VIII), Smp. 119–121°C, $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$ (EtOH).

Bei dem mit Natrium in Äthanol durchgeführten Abbau² des quart. Tosylates (IV) konnten weder Ibogain noch das « α -Isomere» von uns nachgewiesen werden. Hauptprodukt war das schwach basische « β -Isomere», Smp. 185–187°C, $[\alpha]_D^{25} = -114^\circ$ (EtOH), dessen IR.-Spektrum mit dem publizierten übereinstimmt. Als Nebenprodukte wurden die Substanzen (V) und (VI) erhalten.

Die UV.-Spektren der Substanzen (I)–(VIII) mit ihren Maxima bei 220–228, 275–284, 296 und 308 (sh) m μ deuten alle auf das Vorliegen des 5-Methoxyindol-chromophors.



- I Voacristin, $R = COOCH_3$, $R' = OH$;
 II Voacristinsäure, $R = COOH$, $R' = OH$;
 III Iboxygain, $R = H$, $R' = OH$;
 V $R = H$, $R' = OC_2H_5$;
 VII Ibogain, $R = R' = H$.

Aus obigen Befunden muss gefolgert werden, dass die für Voacangarin vorgeschlagene Struktur² der Revision bedarf. Die beim Abbau des Iboxygains gemachten Beobachtungen sind mit der von GOUTAREL *et al.*⁴ vorgeschlagenen Struktur (III) dieses Stoffes verträglich, sofern man annimmt, dass das quart. Tosylat (IV) ein Derivat des Azetidins und nicht des Pyrrolidins ist. Für eine Azetidinstruktur sprechen u. a. die stereoelektronischen Verhältnisse in (III), die für einen intramolekularen Ringschluss geradezu ideal sind, sowie auch die Tendenz von (IV), mit nukleophilen Agenzien unter Ringöffnung gesättigte Derivate wie (III) und (V) zu liefern. Über weitere Versuche zur Klärung der Lage⁹ der Hydroxylfunktion des Iboxygains und des Voacristins hoffen wir später berichten zu können.

⁸ L. J. BELLAMY, *Ultrarot-Spektren und chemische Konstitution* (Steinkopff Verlag, Darmstadt 1955), S. 40.

⁹ Die 20-Stellung der Hydroxylgruppe (wie in III) stünde im Einklang mit den kürzlich von E. WENKERT, *Exper.* 15, 165 (1959), entwickelten Vorstellungen über die Biogenese dieser Alkaloidklasse.

^{1a} 1. Mitt. U. RENNER, *Exper.* 13, 468 (1957); b) 2. Mitt. U. R. 15, 185 (1959).

² D. STAUFFACHER und E. SEEBECK, *Helv. chim. Acta* 41, 169 (1958).

³ Vgl. auch N. NEUSS, *Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids*, 3rd ed. (Eli Lilly & Co., Indianapolis 1959), Nos. 90 und 93.

⁴ Mittel aus 6 Bestimmungen.

⁵ R. GOUTAREL, F. PERCHERON und M. M. JANOT, *C. R. Acad. Sci.*, Paris 246, 279 (1958).

⁶ Über das Verhalten von an Aromaten gebundenen Methylgruppen vgl. z. B. PREGL-ROTH, *Quantitative organische Mikroanalyse*, 7. Aufl. (Springer-Verlag, Wien 1958), S. 203; und M. JUREČEK, M. SOUČEK und F. RENGEL, *Z. analyt. Chem.* 165, 109 (1959).

⁷ Die vergleichsweise durchgeführte Oxydation des Chinins gab 0,2 0,25(C) CH_3 .

Tabelle der Analysen in %

Präparat		C	H	N	O	S	O-Methyl	C-Methyl	C-Äthyl	Acetyl
I	ber.	68,72	7,34	7,29			16,14	3,91		
C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ . . .	gef.	68,85	7,37	7,55			15,28	3,63	negativ	
I-Acetylderivat .	ber.	67,58	7,09	6,57	18,76			(2) 7,04		10,10
C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₅ . . .	gef.	67,53	7,08	6,50	18,61			7,16		10,40
III	ber.	73,59	8,03	8,58	9,81		9,50	4,60		
C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂ . . .	gef.	73,38	8,07	8,58	9,58		9,77	3,22	negativ	
IV	ber.	67,47	6,71	5,83		6,67		4,72		
C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₄ S . .	gef.	67,69	6,79	5,73		6,43		3,12		
V	ber.	74,54	8,53	7,90			(2) 17,50	(2) 8,46		
C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂ . . .	gef.	73,82	8,29	7,85			17,17			
							(O-Alk als O-Me)	8,23	negativ	
VI	ber.	77,88	7,84	9,08				4,86		
C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O . . .	gef.	77,75	7,91	9,16				2,2	negativ	
VIII	ber.	77,38	8,44	9,03	5,15			4,83		
C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O . . .	gef.	77,34	8,55	9,07	5,31			4,47	positiv	
«β-Isomeres» . .	ber.	77,38	8,44	9,03			9,98	4,84		
C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O . . .	gef.	77,42	8,51	9,03			10,24	1,87	negativ	

Den Herren Dr. E. GIROD, Dr. H. WAGNER und ihren Mitarbeitern danken wir für die Spektren und die Mikroanalysen.

U. RENNER und D. A. PRINS

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. Geigy AG.,
Basel, 25. September 1959.

Summary

Voacristine is identical with voacangarine. Its degradation products include iboxygaine and ibogaine. Structures for iboxygaine and its internal quaternary tosylate salt are briefly discussed.

Free Amino Acids of the Hemolymph of
Anacridium aegyptium L. (Orthoptera)

In *Schistocerca gregaria* Forsk. the tegument of the brown hoppers contains a redox pigment, insectorubin, which is present in very small quantities in the green ones (GOODWIN¹). The same pigment is mainly responsible for the colour of the nymphs of the grasshopper *Anacridium aegyptium* L. (COLOMBO, FRANCO, and MOCCELLIN²). In *A. aegyptium* the ground colour appears to be genetically determined³, in the locust *S. gregaria* the pigmentation is related to the phase of which the determinism is rather complex (HUNTER-JONES³).

Locust insectorubin is indistinguishable from the brown pigment of the eye of *Drosophila melanogaster* (wild type) and *Ephestia kühniella* (GOODWIN and SRISUKH⁴), in

which it is formed from tryptophan (BEADLE⁵). However the locust insectoburin contains, according to GOODWIN and SRISUKH⁴, a pyrrole nucleus and tryptophan may be not the only precursor.

The aim of our work was to discover: (a) if there are any significant differences between green and brown hoppers of *A. aegyptium* in the free amino acids of the blood; (b) if tryptophan supplied to 4th instar hoppers has any effects on pigments of next instar and on the free amino acids content in the hemolymph.

The blood of insects contains large quantity of free amino acids: in Orthoptera the only quantitative determination, so far as we know, has been made by DUCHÂTEAU, FLORKIN, and SARLET⁶. They analysed the free amino acids of the blood of 5th instar hoppers of *Locusta migratoria migratorioides* R. F., by the microbiological method.

Material and Methods. The blood was taken from brown and green 5th instar hoppers, from male and female adults, and from hoppers supplied with tryptophan, of *Anacridium aegyptium* L. of a laboratory strain kept at 28–30°C at moderate crowding and fed with privet.

Tryptophan was given to a group of 4th instar brown hoppers for 7 days through the privet leaves wetted with a 0.2% solution of tryptophan in diluted ethanol and allowed to dry.

Blood was collected by cutting off the hind leg. At least 6 animals were used for each group in order to get 0.5–1.0 ml of fluid.

The free amino acids from deproteinized blood were determined by the use of the fluorodinitrobenzene (FDNB) method of SANGER⁷ and the paper chromatographic system of LEVY⁸. The ether-soluble 2,4-dinitro-

¹ T. W. GOODWIN, Biochem. J. 47, 554 (1950).

² G. COLOMBO, P. FRANCO, and E. MOCCELLIN, Boll. Zool. Turin 22, 309 (1955).

³ Ph. HUNTER-JONES, Anti-Locust Bull. no. 29 (1958).

⁴ T. W. GOODWIN and S. SRISUKH, Biochem. J. 47, 549 (1950).

⁵ G. W. BEADLE, Chem. Rev. 37, 15 (1945).

⁶ Gh. DUCHÂTEAU, M. FLORKIN, and H. SARLET, Arch. int. Physiol. Biochem. 60, 539 (1952).

⁷ F. SANGER, Biochem. J. 39, 507 (1945).

⁸ A. L. LEVY, Nature 174, 126 (1954).

Free aminoacids content of the hemolymph of *Anacridium aegyptium* L.

Aminoacids	mM per 100 ml					Percentages				
	5th instar hoppers			Adults		5th instar hoppers			Adults	
	Brown	Green	Brown Tryptophan fed	Females	Males	Brown	Green	Brown Tryptophan fed	Females	Males
Glutamic acid .	0.654 ± 0.058	0.274 ± 0.006	0.562	0.031 ± 0.005	0.491 ± 0.007	24.71	24.86	27.16	3.27	34.04
Glycine	0.579 ± 0.019	0.135 ± 0.021	0.330	0.284 ± 0.039	0.409 ± 0.028	21.79	12.25	15.94	29.95	28.36
Proline	0.371 ± 0.032	0.172 ± 0.030	0.415	0.199 ± 0.048	0.185 ± 0.022	13.96	15.60	20.05	20.99	12.82
Alanine	0.232 ± 0.008	0.104 ± 0.005	0.209	0.088 ± 0.005	0.075 ± 0.004	8.73	9.43	10.10	9.28	5.20
Aspartic acid .	0.233 ± 0.024	0.041 ± 0.005	0.107	0.040 ± 0.006	0.079 ± 0.003	8.76	3.72	5.17	4.21	5.47
Valine	0.198 ± 0.009	0.098 ± 0.010	0.121	0.062 ± 0.010	0.053 ± 0.007	7.45	8.89	5.84	6.54	3.67
Lysine	0.093 ± 0.011	0.034	—	0.027 ± 0.001	0.033	3.50	3.08	—	2.84	2.28
Threonine . . .	0.083 ± 0.003	0.109 ± 0.011	0.151	0.047 ± 0.007	0.041 ± 0.005	3.12	9.89	7.29	4.95	2.84
Leucines	0.101 ± 0.023	0.068	0.095	0.074 ± 0.009	0.032	3.70	6.17	4.59	7.80	2.21
Tyrosine	0.076 ± 0.010	0.028	0.079	0.073 ± 0.013	0.026	2.86	2.54	3.81	7.70	1.80
Phenylalanine .	0.037 ± 0.007	0.039	—	0.023	0.018	1.39	3.53	—	2.42	1.24
Arginine	+	+	+	+	+					
Histidine	+	+	+	+	+					
Tryptophan . .	+	+	+	+	+					
Total	2.657	1.102	2.069	0.948	1.442	99.97	99.96	99.95	99.95	99.93

phenyl-amino acids (DNP-aminoacids) were chromatographed on paper by the method of BISERTE and OSTEUX⁹.

Since the DNP-aspartic and -glutamic acids gave a single spot, this was eluted and rechromatographed using a phosphate buffer (2.5 M) which gave complete separation.

The DNP-amino acids left in the aqueous layer (ϵ -DNP-arginine and Imidazol-DNP-histidine) were separated with monodimensional chromatography by the method of BLACKBURN and LOWTHER¹⁰.

Suitable controls were carried out with known DNP-amino acids in the same way until the identity was unequivocal.

The spots were eluted from the paper with 1% NaHCO₃ solution (15 min at 60°C); quantitative determination was made with a spectrophotometer (Hilger-Visispek) at 360 m μ (385 m μ for the DNP-proline).

Results. Results are reported in the Table. Figures are averages of three determinations and they are expressed in millimoles (mM) for 100 ml of blood. In the right half of the Table, the same data are reported as percentages of each amino acid on the total mM found in each sample.

Fourteen amino acids were found (leucine and isoleucine were not distinguished, leucines in the Table). Three: glutamic acid, proline, and glycine, were present in larger quantity than the others and represent more than 50% of the total molarity. Tryptophan, histidine, and arginine were detectable on the chromatograms, but in so small a quantity that their DNP-derivatives could not be read on the spectrophotometer.

Our results are in agreement with those obtained with microbiological method by DUCHÂTEAU, FLORKIN, and SARLET⁶.

The results shown in the Table indicate that there is not a striking difference in the free amino acids of the blood between different coloured hoppers; glycine and aspartic acid appear to be in less quantity, threonine, leucines, and phenylalanine in larger amount in the green hoppers than in the brown ones. It is difficult to relate these findings to the insectoburin formation; it is likely that

the difference in pigmentation is mainly due to a different metabolism of the epidermic cells.

In the tryptophan-fed hoppers, neither increased tryptophan nor tryptophan metabolism products (kynurenines, anthranilic acids etc.) were found; no effects were observed on pigmentation. The free amino acids content of the blood did not show any great difference from the untreated brown hoppers; while phenylalanine and lysine were absent proline and threonine appear to be increased, glycine and aspartic acid decreased. The changes are in some way similar to that found in the green hoppers.

The percentage composition of the blood free amino acids is strikingly different between adults and hoppers, and in the adults between males and females. These differences are obviously related to different metabolism; however the lack of knowledge on this subject in Orthoptera does not allow any inference to be made before further researches are carried out.

C. A. BENASSI, G. COLOMBO, and G. PERETTI

Istituti di Chimica Farmaceutica e di Zoologia dell'Università di Padova, June 18, 1959.

Riassunto

Sono stati determinati 14 aminoacidi liberi nell'emolinfa: di essi acido glutamico, glicina e prolina rappresentano insieme il 50% e più del contenuto totale. Le ninfe verdi contengono meno glicina e acido aspartico e più treonina e fenilalanina in confronto alle ninfe brune. Gli individui adulti mostrano in contenuto relativo di aminoacidi diverso dalle ninfe e fra i due sessi. Somministrazione di triptofano a ninfe brune non ha dato variazioni negli aminoacidi liberi, non aumento dell'aminoacido stesso, né presenza di prodotti del suo metabolismo nel sangue.

⁹ G. BISERTE and R. OSTEUX, Bull. Soc. Chim. biol. 33, 50 (1951).

¹⁰ S. BLACKBURN and A. S. LOWTHER, Biochem. J. 48, 126 (1951).

Untersuchungen über die Biosynthese
der Vitamine der Folsäuregruppe bei grünen
Pflanzen

Die vorliegenden Untersuchungen gelten dem Einfluss des Lichtes und der Ascorbinsäure auf den Gehalt der mit *Streptococcus faecalis* R ATCC 8043 und *Leuconostoc citrovorum* ATCC 8081 erfassbaren Verbindungen der Folsäuregruppe in Wurzel und Spross von *Pisum sativum*. Mit *Streptococcus faecalis* R ATCC 8043 bestimmen wir die Folsäure (Pteroylglutaminsäure) und weitere aktive Faktoren, welche sich von ihr ableiten lassen, während wir mit *Leuconostoc citrovorum* ATCC 8081 den Citrovorumfaktor (N⁵-formyltetrahydropteroylglutaminsäure, Leucovorin) und einige seiner Derivate erfassen (siehe NICHOL *et al.*¹).

Grüne Pflanzenteile, besonders Blätter und Knospen, weisen einen erhöhten Gehalt an Vitaminen der Folsäuregruppe auf^{2,3}. Eine ähnliche Verteilung zeigt die Ascorbinsäure, welche ausserdem in belichteten Pflanzen reichlicher synthetisiert wird als in unbelichteten⁴. Da wir wiederholt beobachteten, dass auch der Folsäuregehalt in belichteten Pflanzen höher ist, war es von Interesse, in parallelen Messungen den Gehalt an Ascorbinsäure mit dem Gehalt an Folsäure und Citrovorumfaktor zu vergleichen und die Wirkung von Licht und Dunkel und von exogener Ascorbinsäure zu untersuchen.

Die Versuche wurden mit 6 Tage alten Keimlingen von *Pisum sativum* (Handelssorte «Maikönigin») ausgeführt, welche steril in Kulturröhren mit Knop'scher Nährlösung bei konstanter Temperatur im Dunkeln wuchsen. Den einen Teil dieser nach gleicher Grösse und fehlerfreiem Wuchs sorgfältig ausgewählten Pflänzchen beleuchteten wir während 4 Tagen mit 2 Fluoreszenzröhren aus etwa 30 cm Entfernung. Einem weitem Teil der im Dunkeln verbliebenen Pflanzen führten wir am Anfang des 3. Versuchstages steril 200 γ Ascorbinsäure pro ml Nährlösung zu. Am Ende des 2. und 4. Tages wurden die Pflanzen geerntet und die Wurzeln vom Spross getrennt.

Je zwei Serien zu 4 Sprossen bzw. Wurzeln wurden unverzüglich zur Vitamin-C-Bestimmung weiterverarbeitet. Diese erfolgte kolorimetrisch mittels Phosphor-18-Wolframsäure nach FUJITA und EBIHARA⁵. Dabei berücksichtigten wir nur die reduzierte Form (hier als AS bezeichnet).

¹ C. A. NICHOL, A. H. ANTON und S. F. ZAKREZEWSKI, *Science* 121, 275 (1955).
² E. E. C. FAGER, O. E. OLSON, R. H. BURRIS und C. A. ELVEHJEM, *Food Res.* 14, 1 (1949).
³ W. H. SCHOPFER und E. G. GROB, *Bull. Soc. Chim. biol.* 36, 1195 (1954).
⁴ W. FRANCKE, *Planta* 44, 437 (1954); 45, 166 (1955).
⁵ A. FUJITA und T. EBIHARA, *Biochem. Z.* 290, 182 (1937).

Tabelle I
Trockengewicht und Totalgehalt an AS, FA und CF von Wurzel und Spross 6tägiger Pisumkeimlinge bei Versuchsbeginn. TG = Trockengewicht, AS = Ascorbinsäure, FA = aktive Substanzen für *Streptococcus faecalis* 8043, CF = aktive Substanzen für *Leuconostoc citrovorum* 8081

	TG	AS	FA	CF
Wurzel . . .	15,3 mg	16,8 γ	60,8 mγ	26,1 mγ
Spross . . .	27,2 mg	65,7 γ	62,7 mγ	33,5 mγ

Je drei weitere Serien trockneten wir 24 h lang bei 70 ± 5°C. Das fein gemahlene Material wurde mit destilliertem Wasser im Autoklav während 15 min bei 115°C extrahiert. Aus dem filtrierten Extrakt wurden die für *Streptococcus faecalis* und *Leuconostoc citrovorum* aktiven Substanzen (hier mit FA und CF angegeben) nach der klassischen Methode gemessen unter Verwendung von Difco-Assay-Medien und von Pteroylglutaminsäure «Roche» und Leucovorin «Lederle» als Standardsubstanzen.

Zur Beurteilung der gemessenen Werte wurden die unter den gegebenen Versuchsbedingungen erfolgten Zunahmen von Trockengewicht und Totalgehalt an AS, FA und CF in Prozenten ausgerechnet (Werte bei Versuchsbeginn = 100%). Die Ergebnisse stehen in Tabelle I und II. Angegeben sind die Mittelwerte aus 2 bzw. 3 Parallelserien.

Mit einer stärkern Zunahme des AS-Gehaltes als Folge der Belichtung oder der Aufnahme von exogener Ascorbinsäure tritt deutlich eine stärkere Zunahme der für *Streptococcus faecalis* und *Leuconostoc citrovorum* aktiven Substanzen in Erscheinung. Dasselbe beobachteten wir auch an Pisumkeimlingen, welche wir während 1 h in gepufferte (pH 6) und verschieden stark konzentrierte Ascorbinsäurelösungen eingetaucht hatten. Da die Ascorbinsäure in verschiedenen Konzentrationen die FA- und CF-Werte deutlich beeinflusst, darf angenommen werden, dass am unterschiedlichen Gehalt dieser Substanzen in Licht- und Dunkelpflanzen des beschriebenen Versuches zumindest die Ascorbinsäure mitverantwortlich ist. Es herrscht jedoch keine strenge Parallelität: die vielfach höhere AS-Konzentration in der Wurzel nach Behandlung mit Ascorbinsäurelösung hat keinen entsprechend hohen Anstieg von FA und CF zur Folge. Weitere limitierende Faktoren müssen deshalb angenommen werden, entweder in Form inaktiver Substanzen, welche *in vivo* oder während des Trocknungs- oder Extraktionsprozesses unter dem Einfluss von AS eine molekulare Umwandlung in aktive Substanzen erfahren, oder aber in Form labiler Folsäurederivate, die durch Anwesenheit von AS vor Inaktivierung geschützt werden.

Tabelle II
Prozentuale Zunahme des Trockengewichts und Totalgehaltes an AS, FA und CF von Pisumkeimlingen, welche a) im Dunkeln, b) im Licht, c) im Dunkeln mit 200 γ Ascorbinsäure pro ml Nährlösung gezogen wurden (Werte bei Versuchsbeginn = 100%; siehe Tabelle I)

		a) unbelichtet				b) belichtet				c) unbelichtet + AS			
		TG	AS	FA	CF	TG	AS	FA	CF	TG	AS	FA	CF
2. Tag	Wurzel	21	-15	25	19	43	91	115	78				
	Spross	78	113	76	74	68	249	287	500				
4. Tag	Wurzel	55	13	34	0	59	51	152	93	42	1275	100	93
	Spross	154	166	138	190	122	251	454	747	158	170	203	300

Die zweite Annahme besitzt eine grössere Wahrscheinlichkeit, da nach DOCTOR⁶ bei männlichen Ratten nach Verabreichung von Ascorbinsäure *in vivo* keine Förderung der Umwandlung von Folsäure in Citrovorumfaktor stattfindet; hingegen schützt die im Urin mitausgeschiedene Ascorbinsäure eine labile Vorstufe des Citrovorumfaktors vor Zerstörung durch Luftzutritt und Hitze. Die Untersuchungen von IWAI und NAKAGAWA⁷ zeigen ferner, dass auch im pflanzlichen Gewebe labile Derivate der Pteroylglutaminsäure angenommen werden müssen.

K. ERISMANN und W. H. SCHOPFER

Botanisches Institut und botanischer Garten der Universität Bern, 31. Juli 1959.

Résumé

Des plantules de *Pisum* sont cultivées aseptiquement en milieu synthétique. A la lumière, elles synthétisent plus de facteurs du groupe de l'acide folique, déterminés par voie microbiologique, et plus d'acide ascorbique qu'à l'obscurité. L'adjonction d'acide ascorbique au milieu des plantes cultivées à l'obscurité compense partiellement l'absence de lumière.

⁶ V. M. DOCTOR, J. biol. Chem. 233, 982 (1958).

⁷ K. IWAI und S. NAKAGAWA, Mem. Res. Inst. Food Sci., Kyoto Univ. 15, 48 (1958).

Die Anwendung der wiederholten Entwicklung zur Trennung der Steroide auf dem Papier

Bei der wiederholten Chromatographie entwickeln wir das Chromatogramm zuerst mit einem Lösungsmittel, trocknen und wiederholen nochmals die Entwicklung mit demselben oder einem anderen Lösungsmittel in derselben Richtung; jeder Fleck des ersten Chromatogramms bildet den Start für die zweite Chromatographie. Diese Methode wurde zur Trennung von Gemischen benutzt, welche in den einzelnen Lösungsmittelsystemen durchzuführen unmöglich wäre. Mit dieser Methode wurden zum Beispiel Aminosäuren und Peptide^{1,2}, Zucker³ und Porphyrine⁴ getrennt. NEHER und WETTSTEIN⁵ trennten auf diese Weise schwach polare Steroide. In allen diesen Fällen wurde das Chromatogramm immer in derselben Distanz vom Start entwickelt. Beim Vergleich mit der zweidimensionalen Chromatographie bietet diese Methode Vorteile bei der Serienbestimmung oder bei der Trennung einer grösseren Zahl von Proben. Die Flecken der Substanzen werden sehr scharf.

Wir benutzen zur Trennung der Steroide, vorzugsweise der Östrogene, die Entwicklung mit zwei verschiedenen Lösungsmitteln auf einem mit Formamid imprägnierten Papier. Die Distanz der Lösungsmittelfront vom Start wurde gewechselt und immer von vorneherein bestimmt. Aus den R_f -Werten der Steroide in den einzelnen abgeteilten Systemen wurde die Beziehung für die Distanz

der Substanz vom Start nach wiederholter Entwicklung bestimmt:

$$D = a \cdot R_{f1} \cdot (1 - R_{f2}) + b \cdot R_{f2}, \quad \text{wo}$$

$R_{f1} = R_f$ der Substanz im 1. Lösungsmittelsystem;

$R_{f2} = R_f$ der Substanz im 2. Lösungsmittelsystem;

a = Distanz der Lösungsmittelfront vom Start nach der 1. Entwicklung;

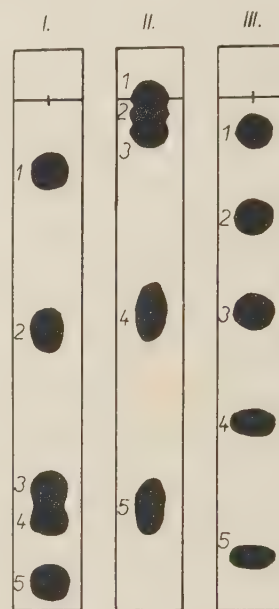
b = Distanz der Lösungsmittelfront vom Start nach der 2. Entwicklung.

Der Wirkungskreis, in welchem sich D bewegen kann, ist durch folgende Beziehung bedingt:

$$0 \leq D \leq a_{\max} \cdot (R_{f1} - R_{f1} \cdot R_{f2} + R_{f2});$$

$a_{\max}$ = maximal mögliche Distanz der Lösungsmittelfront vom Start (abhängig von der Länge des Papiers).

In diesem Wirkungskreis besteht also die Möglichkeit, durch Festsetzung der Distanz Lösungsmittelfront/Start bei Versuchsbedingungen entsprechend der abzutrennenden Substanz zu normieren. So ist es möglich, auf einem einzigen Papier ganz gut Substanzen von sehr verschiedener Polarität zu trennen.



Trennungsschema einiger Steroide in einzelnen Lösungsmittelsystemen und nach wiederholter Entwicklung

Lösungsmittelsysteme:

I. 30% Formamid/Chloroform	40 cm vom Start
II. 30% Formamid/Toluen	40 cm vom Start
III. 30% Formamid a) Chloroform	20 cm vom Start
b) Toluen	40 cm vom Start
1 = Östriol, 2 = Cortisol, 3 = Cortison, 4 = Östradiol-17-beta, 5 = Östron.	

Chromatographisches Papier Whatman 1 mit der eingetragenen Probe ziehen wir durch eine 30% Methanol-lösung von Formamid, trocknen zwischen zwei Schichten von Filterpapier und lassen noch 10 min frei unbedeckt liegen. Dann entwickeln wir das Chromatogramm absteigend bis zu der bestimmten Distanz vom Start, lassen bei Zimmertemperatur abtrocknen (nach Entwicklung mit Chloroform genügen 30 min), und ohne weitere Imprägnation setzen wir die Entwicklung mit dem zweiten Lösungsmittel fort (Toluen).

Cortisol, Cortison, Östron, Östradiol-17-beta und Östriol wurden getrennt. Die R_f -Werte und die Distanzen der

¹ S. E. SEVERIN und V. N. FJODOROVA, Dokl. Akad. Nauk SSSR. 82, 443 (1952).

² B. KEIL, Chem. Listy 48, 725 (1954).

³ A. JEANES, C. S. WISE und R. J. DIMLER, Analyt. Chem. 23, 415 (1951).

⁴ T. C. CHU, A. A. GREEN und E. J. CHU, J. biol. Chem. 190, 643 (1951).

⁵ R. NEHER und A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta 35, 276 (1952).

Steroide vom Start in verschiedenen Lösungsmittelsystemen – gemessen und ausgerechnet – sind in den Tabellen I und II angeführt.

Tabelle I
R_f einiger Steroide auf mit 30% Formamid imprägniertem Papier

Mobile Phase	R _f				
	Cortisol	Cortison	Östradiol	Östron	Östriol
Chloroform . . .	0,44	0,76	0,81	0,93	0,13
Tetrachlormethan	0,01	0,05	0,11	0,41	0,00
Toluen	0,02	0,05	0,41	0,78	0,00
Äthylenchlorid. .	0,24	0,54	0,75	0,88	0,07

Kleine Abweichungen werden durch alle Faktoren, welche R_f-Werte bei der gewöhnlichen Chromatographie-Au führung bedingen, beeinflusst (Temperaturschwankungen, ungleichmässige Imprägnierung u. a.).

Tabelle II
Distanzen der Steroide vom Start nach wiederholter Entwicklung auf dem mit 30% Formamid imprägnierten Papier
Das Chromatogramm wurde zuerst mit Chloroform bis zu der Distanz von 20 cm entwickelt.

Steroid	Distanz Steroid-Start nach der zweiten Entwicklung in cm					
	mit Äthylenchlorid 37,5 cm		mit Toluen 40 cm		mit Tetrachlormethan 29 cm	
	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
Cortisol . . .	15,7	16,0	9,4	9,5	9,0	9,5
Cortison . . .	27,7	25,0	16,4	15,5	15,8	15,6
Östradiol-17-β .	32,2	28,6	26,0	23,0	17,6	18,1
Östron	35,5	32,5	35,3	30,7	22,9	20,9
Östriol	5,0	4,5	2,6	2,6	2,6	2,5

Die Methode wurde zur Trennung der Steroide aus Harn und zur quantitativen Bestimmung nach der Elution aus Papier verwendet. Sie hat sich besonders bei der Trennung von Östriol, Östradiol-17-beta und Östron bewährt. Östriol ist viel polarer als die zwei anderen genannten Östrogene; in den Lösungsmittelsystemen mit der mehr polaren mobilen Phase (zum Beispiel Formamid/Chloroform) wandert es weg vom Start, aber Östron und Östradiol haben sehr hohe R_f-Werte (Tab. I). Dagegen bleibt Östriol in den Lösungsmittelsystemen mit guter Trennung von Östron und Östradiol (Formamid/Toluen) am Start zurück. Bei der Vereinigung zweier solcher Systeme mit derselben stationären Phase erzielen wir die Trennung von allen drei Östrogenen auf einem Papier (Fig. 1).

M. PRUSÍKOVÁ

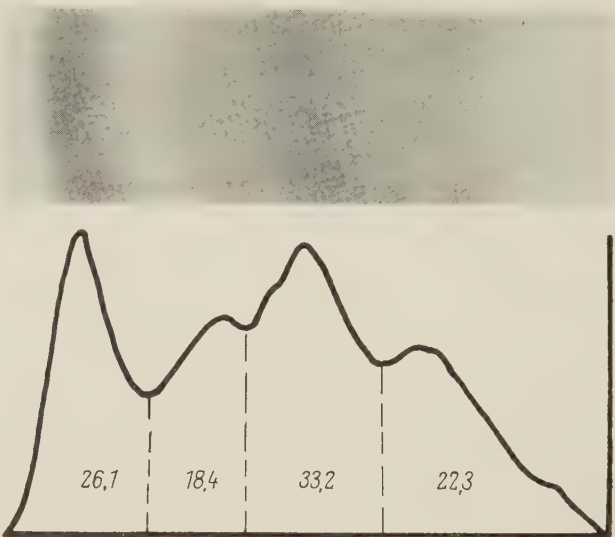
Forschungsinstitut für Endokrinologie, Prag, 18. Juni 1959.

Summary

A method of repeated development with use of different solvents on paper impregnated with formamid was used for the separation of certain steroids. Steroids of very different polarity as estrogens were well separated with one single chromatogram.

Paper Electrophoresis Separation of the Soluble Proteins of Rat Muscle Sarcosomes

The study of the soluble proteins of mitochondria may be interesting, not only to know their normal chemical composition, but also to investigate the nature of the changes occurring in pathological conditions. HOGEBOOM and SCHNEIDER¹ made an ultracentrifugal separation of the soluble proteins of liver mitochondria disrupted by sonic vibration and succeeded in separating at least 4 components. 5 components were detected by DE LAMIRANDE *et al.*² by electrophoresis in a Tiselius apparatus. Extraction of the proteins was obtained by suspending liver mitochondria in diethylbarbiturate buffer, pH 8·6 at 4°C for 3–4 days.



Pherogram of the soluble proteins of rat muscle sarcosomes

In this short communication, the results of paper electrophoretical separation of the soluble proteins of rat muscle sarcosomes are described.

Albine rats weighing 150–180 g were killed by bleeding. Weighed amounts of the leg muscles were finely minced with scissors and then homogenized with 10 volumes of 0·25 M sucrose, containing 0·02 M Tris-HCl buffer, pH 7·4, in a Potter-Elvehjem type apparatus. Tissue debris, nuclei, and myofibrils were discarded by centrifugation at 1000 g for 10 min. Sarcosomes were then sedimented at 12000 g for 30 min. 3 washings of the sediment were made by resuspending in buffered 0·25 M sucrose. The last sediment was then frozen with rapidly expanding gaseous CO₂; the frozen material was first mechanically disrupted by grinding in a mortar previously placed in the ice-box at – 20°C, then put to thaw in a thermostat at 37°C. The entire procedure was repeated 10 times. After the last thawing, the material was resuspended in 2 ml of sodium diethylbarbiturate buffer, pH 8·6, and centrifuged at 20000 g for 1 h. 0·1 ml of the supernatant fluid was then put on Whatman No. 1 paper strips and submitted to electrophoresis in a Jouan apparatus. Best conditions to obtain a good separation were encountered by applying a current of 110 Volts, with

¹ G. H. HOGEBOOM and W. C. SCHNEIDER, Science 113, 355 (1951).
² G. DE LAMIRANDE, C. ALLARD, and A. CANTERO, Cancer 6, 179 (1953).

sodium diethylbarbiturate buffer, pH 8.6, ionic strength 0.1, for 12 h. The strips were then stained with amylo-schwarz. Under the present conditions, 4 protein components were seen (Fig.). Their percentage distribution (average of 10 determinations) was respectively 26.1, 18.4, 33.2, and 22.3.

MARIA ASSUNTA DIANZANI MOR

Istituto di Patologia generale della Università di Genova (Italia), July 26, 1959.

Riassunto

Viene descritta la presenza, nel succo dei sarcosomi del muscolo di ratto, di 4 componenti proteici separabili mediante elettroforesi su carta. I 4 componenti sono rappresentati nella misura di rispettivamente 26.1, 18.4, 33.2 e 22.3 per 100 delle proteine totali.

Über die Aktivität der Tyrosinase in Tabaksamen

Bei Untersuchungen über die Verbräunung des Tabaks wird oft auf die Rolle der Tyrosinase hingewiesen. BÄBLER¹ konnte zeigen, dass die Tyrosinase der Tabakblätter die Chlorogensäure zu oxydieren vermag, wobei braune oder unter Einwirkung anderer Stoffkomponenten rotbraune bis schwarze Pigmente entstehen. Er erklärte die Chlorogensäure neben Rutin als das für die Verbräunung wichtigste Substrat. Diese war bei unter Glas gezogenen Tabakpflanzen in viel geringerer Menge vorhanden als bei Freilandtabak, und die Blätter verbräunten in der Folge sehr unvollständig oder überhaupt nicht. Die geringe Chlorogensäurekonzentration konnte durch künstliche Belichtung auf den normalen Wert gebracht werden². EICHENBERGER³ stellte fest, dass die Aktivität der Tyrosinase stark von der Insertionshöhe und vom Alter der Blätter abhängt. Eine Bedeutung für die Terminaloxydasentätigkeit spricht er ihr bei Tabakblättern ab, weist jedoch auf die Rolle bei der Pigmentbildung hin.

Da in den genannten Arbeiten unseres Institutes die Wichtigkeit des Systems Tyrosinase-Chlorogensäure immer wieder in Erscheinung trat, war es von Interesse, die Tyrosinase in Tabaksamen nachzuweisen und ihr Verhalten gegenüber Chlorogensäure und anderen Phenolen zu charakterisieren, sowie Auskunft über die Lebensdauer zu erhalten. Es wurde daher ein Vergleich der Tyrosinaseaktivität in frischen (Ernte 1958) und gelagerten (Ernte 1955) Samen angestellt.

Die wässrigen und gepufferten Enzymextrakte erhielten wir nach einer für Samen von *Secale cereale* beschriebenen Methode^{4,5}. 4 g Samen der Varietät *Mont Calme brun* wurden mit Wasser oder 1/15 M Phosphatpuffer pH 5,6 während 3 min im Homogenisator «Bühler» zerschlagen und in der «Wifug»-Zentrifuge bei 6000 Touren/min während 5 min zentrifugiert. Die überstehende Lösung filtrierte man durch einen Seitzfilter, und das klare, farblose Filtrat wurde mit Wasser bzw. Puffer auf 200 ml verdünnt.

¹ S. BÄBLER, Diss. ETH, Zürich 1957.

² A. FREY-WYSSLING und S. BÄBLER, Exper. 13, 399 (1957).

³ E. EICHENBERGER, Diss. ETH, Zürich 1952.

⁴ J. W. SZARKOWSKI, Acta biochim. Polon. 4, 129 (1957).

⁵ J. W. SZARKOWSKI, Bull. Acad. Polon. Sci. Cl. II, 5, 1 (1957).

Zur Bestimmung der Cresolaseaktivität verwendeten wir *p*-Cresol, für die Catecholaseaktivität L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) oder Chlorogensäure. Die Inkubation erfolgte bei 30 oder 37°C. Die Aktivität des Enzymextraktes wurde durch periodische Extinktionsmessung mit Hilfe eines Pulfrich-Photometers (Filter S47, Wellenlänge 463 mμ) ermittelt. Die letzte Ablesung wurde bei *p*-Cresol nach 24 h, bei DOPA nach 1 h gemacht. Die Zunahme der Extinktion mit der Zeit zeigen die Diagramme der Abbildungen 1 und 2.

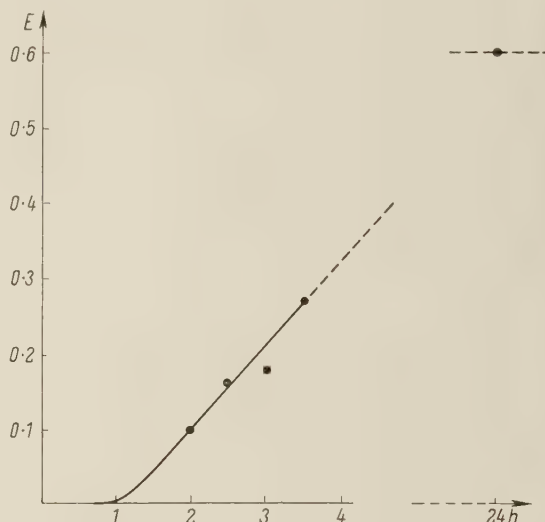


Abb. 1. Cresolaseaktivität. 10 ml gepufferten Enzymextrakt, 8 ml 1/15 M Phosphatpuffer, 10 mg *p*-Cresol, pH 5,6, Temperatur 30°C. Küvettentiefe 5 cm

Ausserdem haben wir den Einfluss des Thioharnstoffs – ein mit Kupfer stabile Komplexe bildendes Reagens – als Inhibitor der Tyrosinase⁶ auf die Aktivität des Enzymextraktes untersucht. Die Resultate sind in Tabelle I zusammengefasst.

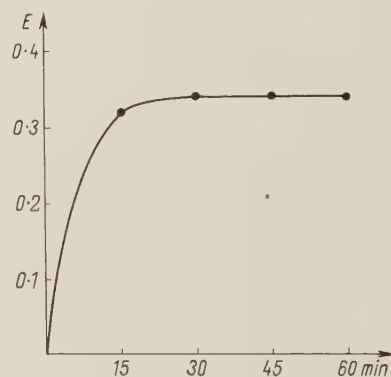


Abb. 2. Catecholaseaktivität. 15 ml gepufferten Enzymextrakt, 5 ml 1/15 M Phosphatpuffer, 15 mg DOPA, pH 5,6, Temperatur 30°C. Küvettentiefe 5 cm

Da Tabaksamen sehr lange keimfähig bleiben, war es von besonderer Bedeutung festzustellen, ob 3½ Jahre alte Samen durch die Lagerung eine Einbusse ihrer Tyrosinaseaktivität, verglichen mit frischem Saatgut, erlitten

⁶ C. R. DAWSON und W. B. TAPLEY, *The Enzymes*, Vol. II, P. I (J. B. SUMNER and K. MYRBÄCK, Academic Press, New York 1951), p. 454.

Tabelle I

Hemmung der Tyrosinase durch Thioharnstoff. 15 ml gepufferter Enzymextrakt, 5 ml 1/15 M Phosphatpuffer oder gepufferte Thioharnstofflösung, 15 mg DOPA, pH 5,6, Temperatur 30°C, Inkubationszeit 1 h, Küvettentiefe 5 cm

Endkonzentration des Thioharnstoffs <i>M</i>	<i>E</i>
—	0,32
10 ⁻³	0,33
10 ⁻²	0,00
10 ⁻¹	0,00

hatten. Die relativen Aktivitätseinheiten wurden hierzu bestimmt durch die Extinktion nach einer einstündigen Inkubation mit DOPA, bezogen auf den Gesamt-N des Extraktes, berechnet als Eiweiss. Die Stickstoffanalysen erfolgten nach der Methode von Parnas und Wagner. Der erhaltene Quotient wurde mit 1000 multipliziert. Die Resultate sind in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

Tyrosinaseaktivität in alten und frischen Tabaksamen. 15 ml wässriger Enzymextrakt, 15 mg DOPA, Temperatur 37°C, Inkubationszeit 1 h, Küvettentiefe 3 cm

	<i>E</i>	Eiweissgehalt in 15 ml des Enzymextraktes mg	Aktivitäts- einheiten $\frac{E \cdot 1000}{\text{mg Eiweiss}}$
Alte Samen (1955)	0,31	3,56	87,1
Frische Samen (1958)	0,32	3,75	85,3

Unsere Messungen beweisen die Gegenwart aktiver Tyrosinase in den Tabaksamen. Ihre Wirksamkeit ist bei drei Jahre alten Samen gleich wie in frischen Samen. Sie weist sowohl die Cresolase- wie auch die Catecholaseaktivität auf. Die Induktionsperiode, die bei der Inkubation mit *p*-Cresol immer zu beobachten ist, dauerte etwa 1 h. Obwohl die Enzymextrakte mit DOPA sehr rasch reagierten (Catecholaseaktivität), konnte nach Inkubation mit Chlorogensäure keine Extinktionszunahme festgestellt werden, weder bei alten noch bei frischen Samen. Wir sehen darin einen Unterschied der Tyrosinase aus Samen gegenüber jener der Tabakblätter, welche Chlorogensäure sehr rasch oxydiert.

A. FREY-WYSSLING und J. W. SZARKOWSKI

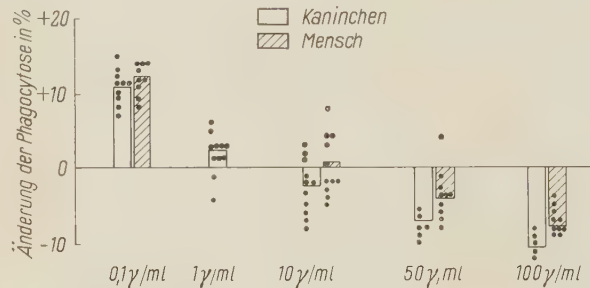
Institut für Allgemeine Botanik der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, 23. Mai 1959.

Summary

Water or buffered extracts from tobacco seeds (*Mont Calme brun*) showed both cresolase and catecholase activity of tyrosinase, which was inhibited by 10⁻² M thiourea. No difference of activity could be observed in extracts from old and fresh seeds. Unexpectedly, chlorogenic acid is not oxidized by this tyrosinase.

Prednisolon-Na-succinat
und die Phagozytose der Leukozyten

Seitdem sich die Möglichkeit ergeben hat, dass zwischen den Hormonen der Nebennierenrinde und der Leukozytenphagozytose Beziehungen bestehen, haben wir uns mit dieser Frage mehrmals beschäftigt¹. Wir stellten fest, dass die normale Leukozytenphagocytose von einer parenteral verabreichten grösseren pharmakologischen Cortisondosis deutlich herabgesetzt wird, während *in vitro* kein signifikanter Unterschied auftritt². ESSELIER *et al.* fanden, dass die Phagozytose der eosinophilen Leukozyten *in vitro* nicht durch Cortison, hingegen durch Hydrocortison vermindert werden konnte³. ACTH ergibt je nach der Grösse der parenteral angewandten Dosis Senkung oder Erhöhung⁴. CRABBÉ beobachtete gesteigerte Phagozytentätigkeit nach kleinerer parenteraler Cortisondosis⁵.



Die Wirkung von P auf die Leukozytenphagozytose *in vitro*

Da in letzter Zeit mehrere wirksame antiphlogistische Corticosteroide erkannt wurden, untersuchten wir die Wirkung des in letzter Zeit therapeutisch oft verwendeten, wasserlöslichen Prednisolon-Na-succinat (P).

Die Phagozytenuntersuchungen haben wir mit aus dem Kreislauf entnommenem Blut nach der eingehend beschriebenen Methode von PLATONOW-LUDÁNY-VAJDA durchgeführt⁶. Die Fehlergrenze (Streuung) der Zählung beträgt: $\sigma < \pm 8\%$.

Zuerst untersuchten wir die Bakterienphagozytose der aus dem kreisenden Blut entnommenen Granulozyten, die nach intravenöser Verabreichung von 3 mg/kg P (Solu-Dacortin «Merk», Di-Adreson-F-Aquosum «Organon») verändert wird. Bei an 5 Kaninchen durchgeführten Untersuchungen hatte die Fressfähigkeit der weissen Blutzellen nach 24 h um durchschnittlich $-30 [24/-36]\%$, nach Ablauf von 48 h um $-10 [-2/-19]\%$ abgenommen. Am 3. Tage trat eine Erhöhung auf $+20 [+12/-+31]\%$ ein, die am 4. Tage bereits verschwunden war. Nach mehrtägiger Ruhepause trat nach intravenös injiziertem 0,3 mg/kg P eine Erhöhung der Tätigkeit der weissen Blutzellen beim selben Kaninchen schon nach 1 h durchschnittlich um $+30 [+26/-+36]\%$ ein, die nach 2 h auf $+19 [+16/-+24]\%$, nach 6 h auf $+10 [+5/-+15]\%$

¹ F. KOKAS, G. LUDÁNY und Gy. VAJDA, Quart. J. exp. Physiol. 36, 89 (1951).
² G. LUDÁNY, Gy. VAJDA und R. BACKHAUSZ, Arch. int. Pharmacodyn. 89, 229 (1952).
³ A. F. ESSELIER, P. JEANNERET, L. CARMEN und N. WINKELSTEIN, Int. Arch. Allergy 6, 129 (1955).
⁴ G. HORVÁTH, G. LUDÁNY und Gy. VAJDA, Tag. d. Ung. Physiol. Ges. Pécs, 15-18, 7, 1953; Acta physiol. hung. Suppl. 1953; Acta physiol. hung. 7, 431 (1955).
⁵ J. CRABBÉ, Acta endocrinol. 21, 41 (1956).
⁶ G. LUDÁNY, Gy. VAJDA, A. DÖKLEN und LI BOK NAM, Acta neuroveg. 20, 50 (1959).

zurückging. P zeigt demnach *in vitro* einen ähnlichen Effekt wie Cortison.

In der folgenden Versuchsreihe untersuchten wir *in vitro* die Wirkung von verschiedenen verdünnten P-Lösungen auf die Tätigkeit der von Menschen und Kaninchen stammenden weissen Blutzellen. Die Resultate werden in der Abbildung gezeigt. In der Konzentration 0,1 γ /ml ist eine schwache, aber deutliche Aktivitätssteigerung zu beobachten. Bei höherer Konzentration tritt eine Hemmung ein. Ein ähnlicher Effekt wurde auch in bezug auf die Migration der Leukozyten beobachtet⁷. Nach unseren Feststellungen verfügt P demnach bei der Leukozytenphagozytose über einen direkten zellulären Angriffspunkt.

Die Untersuchungen mit Na-succinat ergaben, dass die Phagozytose der Leukozyten in Konzentration von 10^{-9} – 10^{-6} nicht signifikant beeinflusst wird; nur bei einer Verdünnung von 10^{-4} wird die Zelltätigkeit um 16% gesteigert.

Die *in vitro* ermittelte Wirkung macht indessen nur etwa 40% der *in vivo* festgestellten aus. Liessen wir Rattenleber nach JANCsó⁸ mit P-haltiger Ringer-Lösung durchströmen, so war die Wirkung der Perfusionsflüssigkeit auf die Phagozytose beträchtlich erhöht und erreichte selbst den *in vivo* beobachteten Wert⁹. Bei den mit Methioninmangeldiät gefütterten Tieren unterblieb die Erscheinung. Nach diesen Untersuchungen scheint es, dass sich P in der Leber zu einem wirksameren Hormonprinzip umgestaltet und dieser Prozess mit der Methylierung zusammenhängt¹⁰.

G. LUDÁNY, J. RIGÓ, J. SÓs und Gy. VAJDA

Patho-Physiologisches Institut der Universität Budapest,
4. August 1959.

Summary

Intravenous administration of 3 mg/kg body weight prednisolon-Na-succinate (P) decreased, after 24 h, by 30% the bacterial phagocytosis of leukocytes of rabbits. After 48 h, the effect became a slight increase. At a dosis of 0.3 mg/kg, P exerts a stimulating effect which ceases within some hours. In *in vitro* experiments, it showed increased or decreased action depending upon the concentration. When perfused through the liver, the efficacy of P rises strikingly.

⁷ M. M. KETCHEL, B. F. CUTTING und S. H. STURGIS, J. exp. Med. 107, 211 (1958).

⁸ N. JANCsó, Die Speicherung (Akad. Verlag Budapest 1955).

⁹ J. RIGÓ, Gy. VAJDA und G. LUDÁNY, Corticosteroid Symp. Budapest. 8–10, 12, 1958.

¹⁰ G. LUDÁNY, J. RIGÓ, J. SÓs und Gy. VAJDA, Arch. int. Pharmacodyn. (1960), im Druck.

Histochemistry of Mehlis' Gland and Egg-Shell Formation in the Liver Fluke *Fasciola hepatica* L.

It is now well known through the researches of several workers that the egg-shell in trematodes and pseudophyllidean cestodes consists of quinone-tanned protein and the precursors of the tanning system have been shown to be the products of vitelline cells. In a recent review, CLEGG and SMYTH¹ suggest and adduce evidence

to indicate that the secretion of Mehlis' gland does not become part of the egg-shell as they are histochemically dissimilar. According to HANUMANTHA-RAO² Mehlis' gland secretion is probably concerned with the release of shell formative substances through its stimulation of vitelline cells and further he shows quite clearly that egg-shell construction in *Fasciola hepatica* occurs in the uterus but not in the Mehlis' gland-associated ootype. The exact chemical nature of the gland secretion however, remained obscure but recently extended histochemical investigations have provided more accurate interpretation of the histochemistry of this gland in *F. hepatica*.

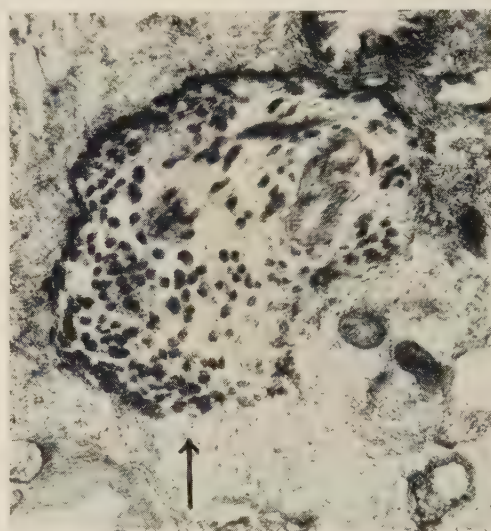


Fig. 1.—Section of *F. hepatica* showing Mehlis' gland (↑) positive to Baker's acid hematein. Fixation in formaldehyde-calcium and postchromation

It has been established now that aqueous azur I and azur I-Schiff stain both the shell material and Mehlis' gland cells. It had been reported earlier that the latter stain was not effective upon the gland cells as the material used was fixed in Bouin's and a feeble reaction that resulted was not detected. Fixation in formol-calcium followed by postchroming as suggested by BAKER³ gave a recognizable positive reaction. The gland cells gave distinctly positive reactions with BAKER's acid hematein, Sudan black B, the copper phthalocyanine method of PEARSE⁴, and the periodic acid-Schiff technique, while Nile blue imparted a blue colour. In parallel sections of material fixed in weak Bouin's followed by pyridine extraction as recommended by BAKER, the gland cells were negative to the above tests. The positive BAKER's acid hematein test (Fig. 1) and Sudan black B reactivity (Fig. 2), followed by a negative result (Fig. 3) in pyridine extracted material, are considered as the most sensitive histochemical procedures so far known for the recognition of phospholipids. Again, CAIN⁵ emphasized the usefulness of the Nile blue test in distinguishing acid lipids like phospholipids which develop a blue colour in contrast to the neutral fats which turn red. All these tests give confirmatory evidence of the activity of Mehlis' gland in *F. hepatica* as elaborating and secreting mainly a phospholipid.

² K. HANUMANTHA-RAO, J. Parasitol. 45, in press (1959).

³ J. R. BAKER, Quart. J. micr. Sci. 87, 441 (1946).

⁴ A. G. E. PEARSE, J. Pathol. Bact. 70, 554 (1955).

⁵ A. J. CAIN, Biol. Rev. 25, 73 (1950).

¹ J. A. CLEGG and J. D. SMYTH, Exper. Parasitol., in press (1959).

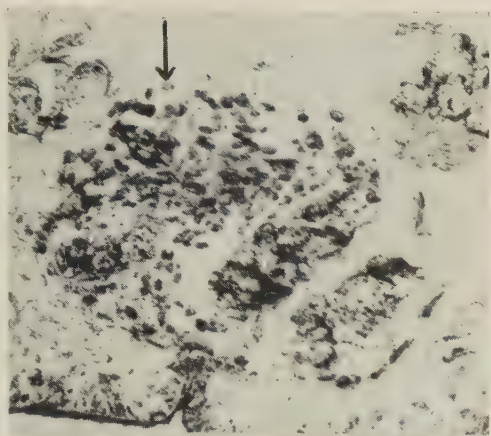


Fig. 2.—Section of *F. hepatica* showing Mehlis' gland (↓) positive to Sudan black B. Fixation in formaldehyde-calcium and postchromation

The shell and its precursors are negative to all the phospholipid tests except aqueous azur I, azur I-Schiff, and Nile blue when material fixed in Bouin's was used. With formol-calcium or Bouin's fixed specimens subsequently deaminised the shell material at all stages remained refractory to the azur and Nile blue tests. It is thus apparent that these stains react with $-NH_2$ groups of shell material since these groups are blocked by formaldehyde^{6,7} or removed when deaminised. Nuclei of cells stained by the azur technique may well rely upon phosphoryl radicals as suggested by LOVE and LILES⁸ for toluidine blue-molybdate. This would also account for the non-impairment of the reaction of Mehlis' gland cells to azur and Nile blue tests even after deamination.

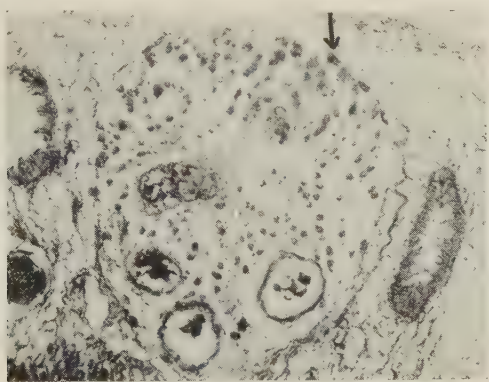


Fig. 3.—Section of *F. hepatica* showing Mehlis' gland (↓) negative to Baker's acid hematein. Fixation in weak Bouin's followed by pyridine extraction

Hence neither the egg-shell at any stage nor its precursors give phospholipid reactions, whilst Mehlis' gland secretion is positive to all the tests. Conversely there is no indication whatsoever that Mehlis' gland secretion is a participant in the tanning system that is so characteristic of egg-shell formation. Thus the secretion would probably

be connected with some mechanism effecting the release of egg-shell precursors from the vitelline cells but does not itself form part of the shell. It is tempting to compare this mechanism with the process of hemolysis where lysolecithin derived enzymatically from lecithin serves as a powerful hemolytic agent⁹. It could be suggested here that Mehlis' gland secretion may be closely related to lecithin and is converted by an enzyme system into an agent capable of effecting release of the shell precursors from the vitelline cells, but these possibilities are the subject of further research.

Thanks are expressed to the Government of the United Kingdom for a scholarship under the Colombo Plan. Grateful acknowledgments are due to Prof. E. A. SPAUL for facilities, encouragement, and criticism, and to Professor J. D. SMYTH for help and suggestions while I enjoyed the hospitality of his laboratory at Trinity College, Dublin. I am indebted to Dr. T. KERR for much helpful discussion.

K. HANUMANTHA-RAO

Department of Zoology, University of Leeds (on leave of absence from Andhra University, Waltair, Andhra Pradesh, India), July 17, 1959.

Zusammenfassung

Histochemische Untersuchungen der Mehlischen Drüse von *Fasciola hepatica* erweisen deren Phospholipidabsonderung. Es wird auf die Möglichkeit einer engen Beziehung des Phospholipids zu Lecithin und seine enzymatische Aktivierung zur Herauslösung von Eischalenprokursoren hingewiesen.

⁹ J. A. LOVERN, *Chemistry of Lipids of Biochemical Significance* (Methuen & Co. Ltd., London 1957).

Two New Pteridinic Pigments in *Drosophila melanogaster*

From the compound eye of *Drosophila melanogaster*, LEDERER¹ extracted a red pigment, which was named drosopterin since it was considered to be a pteridin derivative. Further studies showed that the red pigment consists of a number of chemically related pteridines. By talc column chromatography, MAAS² observed the resolution of the pigment into several coloured layers; HEYMANN *et al.*³ were later able to separate some components of the red pigment by chromatography on silica gel column.

HADORN and MITCHELL⁴ separated by paper partition chromatography a number of fluorescent substances and eye pigment components. Using this technique they studied many eye colour mutants, affecting the inheritance of the red pigment; it was found that many mutant genes block the synthesis of the red pteridines or decrease the amount of pigment fixed in the ommatidia. VISCONTI *et al.*⁵ isolated from wild type flies three compounds, named drosopterin, idodrosopterin, and neodrosopterin; some details on the chemical structure of these substances

¹ E. LEDERER, *Biol. Rev. Cambridge philos. Soc.* 15, 273 (1940).

² W. K. MAAS, *Genetics* 33, 177 (1948).

³ H. HEYMANN, F. L. CHAN, and C. W. CLANCY, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 5448 (1951).

⁴ E. HADORN and H. K. MICHELL, *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.*, 37, 650 (1951).

⁵ M. FISCONTI, E. HADORN, and P. KARRER, *Helv. chim. Acta* 40, 579 (1957).

⁶ D. FRENCH and J. T. EDSALL, *Adv. Protein Chem.* 2, 277 (1945).

⁷ J. R. BAKER, *Principles of Biological Microtechnique* (Methuen & Co. Ltd., London 1958).

⁸ R. LOVE and R. H. LILES, *J. Histochem. Cytochem.* 7, 164 (1959).

Table

Substance found in chromatograms	Reference no. on map	Mean R_f			Fluorescence color	Identi- fication
		BAW	FA 5%	KCl 20%		
Neodrosopterin	1	0.04	0.12	0.03	red	5
Drosopterin	2	0.07	0.28	0.13	orange	5
Isodrosopterin	3	0.10	0.37	0.22	orange	5
Spot-4	4	0.08	0.44	0.31	orange	—
Spot-5	5	0.10	0.47	0.39	orange	—
Iso-xanthopterin	6	0.22	0.38	0.42	purple	A
Xanthopterin	7	0.24	0.52	0.44	green	A
Sepiapterin I	8	0.33	0.46	0.26	yellow	6
Sepiapterin II	9	0.41	0.39	0.18	yellow	7
2-amino-4-oxy-pteridine	10	0.24	0.83	0.76	blue	A
Bioppterin*	11	0.28	0.75	0.64	blue	A
Kynurenine	12	0.41	0.83	0.77	pale blue	B
3-oxy-kynurenine	13	0.36	0.75	0.65	yellow	B
Xanthurenic acid	14	0.55	0.46	0.19	pale blue	B
Unknown	15	0.12	—	0.11	red	—

A: gift of Prof. M. VISCONTINI; B: gift of Prof. L. MUSAJO. * 2-amino-4-oxy-6(1-2-dioxy-propyl)-pteridine.
BAW: butanol-acetic acid-water (4:1:5); FA: formic acid.

were obtained⁸. VISCONTINI was recently able to crystallize drosopterin⁹.
The present paper deals with the components of the red pigment studied by paper partition chromatography; two previously unknown pteridines were found in wild type flies.

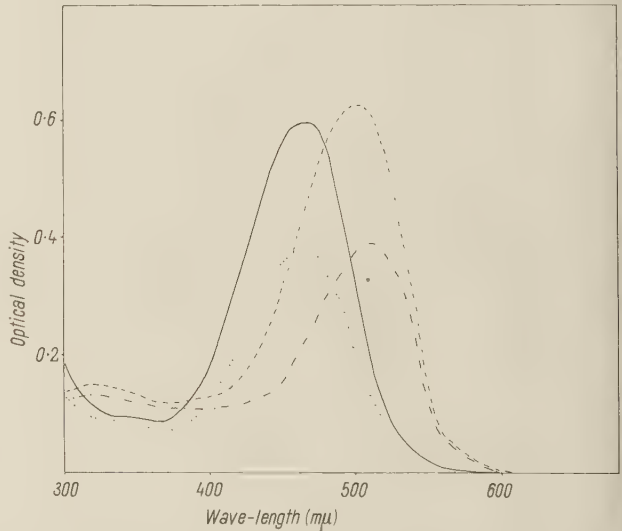
Drosophila melanogaster flies were reared on standard corn meal-sugar-agar medium at 25°C, avoiding an overcrowding of the cultures. After emergence the imagoes were collected and aged for ten days before use.

The flies were prepared for chromatography following the technique of HADORN and MITCHELL⁴. Whatman paper No. 1 was used for two-dimensional chromatography; butanolacetic acid-water (4:1:5) or 5% formic acid were used as solvents for the first run, while KCl 20% was found to be the better suited solvent for the second run¹⁰. Concentrated extracts of the pigments were prepared by homogenizing a large mass of flies (2–3 g) with 10 ml of 80% ethanol containing 1% HCl; after centrifugation, the precipitate was discarded and enough ether (ten times the volume of the supernatant) was added to precipitate the red pigment. Centrifugation allowed the recovery of almost all the coloured material in the precipitate, which was then dried, redissolved in 80% ethanol with 1% HCl and recentrifugated. The clear supernatant was concentrated and analyzed by means of chromatography.

Two-dimensional chromatograms of wild type flies (Oregon R) showed the presence of many weakly fluorescent spots and of five strongly fluorescent and orange-red coloured spots. Most of the substances involved in the fluorescent spots were found to correspond to compounds described previously. The identity of the spots was tested by adding separately to the chromatograms samples of the pure compounds, when available. Three of the orange-red substances were identified by their behaviour (R_f values, fluorescence color) reported in the literature⁵, as

drosopterin, isodrosopterin, and neodrosopterin (see Table).

Since two of the observed spots did not correspond to the previously described ones, an attempt was made to obtain some information on the substances involved. By chromatography of flies extracts, large quantities of these compounds were separated; the spots were cut from the paper, eluted by flowing 0.1 N HCl or 0.1 N NaOH and measurements of the absorption spectra were made in a Beckman DU spectrophotometer. In the Figure the absorption curves between 300 and 600 mμ are represented of spot 4-substance and of drosopterin, obtained in the same manner.



Absorption curves of drosopterin (in 0.1 N HCl —, in 0.1 N NaOH - - -) and of the spot 4-substance (in 0.1 N HCl, in 0.1 N NaOH - - - - -)

⁶ H. S. FORREST and H. K. MITCHELL, J. Amer. chem. Soc. 77, 4865 (1955).
⁷ H. S. FORREST, D. HATFIELD, and C. VAN BAALen, Nature 181, 1269 (1959).
⁸ M. VISCONTINI, Helv. chim. Acta 41, 1299 (1958).
⁹ M. VISCONTINI, Helv. chim. Acta 41, 922 (1958).
¹⁰ C. E. DALGLIESH, Biochem. J. 64, 481 (1956).

It seems likely that spots 4 and 5 are made of two pteridinic compounds, structurally related to drosopterin and isodrosopterin. While the absorption spectra of spots 4 and 5 are practically indistinguishable from those of the compounds named, the behaviour (as determined on the basis of R_f values in many solvents) of spot 4-substance

is very similar to that of drosoppterin and that of spot 5-substance to isodrosoppterin.

In order to determine the time of pigment formation during metamorphosis, a great number of larvae were raised on standard medium. At the time of metamorphosis the vials were inspected every hour. Only pupae with white puparium were collected and transferred on filter paper moistened with Ringer's solution and kept inside at 25°C. From approximately the 85th h through eclosion time (120 h from pupation) drosoppterin, isodrosoppterin, and neodrosoppterin are laid down in the eyes, while no trace of spots 4- and 5-substances is to be found.

Immediately after emergence of the imagoes, synthesis of spot 4- and spot 5-substances begins. Flies were analyzed by paper chromatography within the hour after emergence; at this time spots 4 and 5 were present. The amount of these compounds then increases considerably during the first hours of imaginal life. The reaction leading to the formation of these two pigments therefore occurs only in imaginal life. Environmental conditions, like temperature, light or darkness, do not seem to affect this reaction to an appreciable extent. No difference in the relative amounts of eye pigments could be observed in flies raised in light or darkness.

C. BAGLIONI

Istituto di Genetica, Università di Pavia (Italy), May 18, 1959.

Zusammenfassung

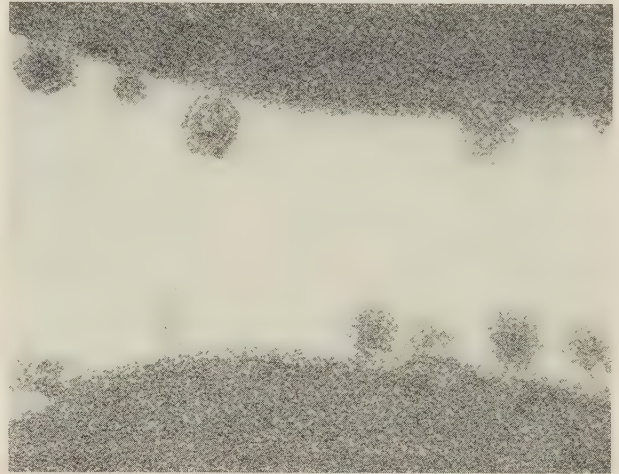
Der extrahierte rote Augenfarbstoff von *Drosophila melanogaster* zeigt papierchromatographisch ein Gemisch von 5 rot-orange fluoreszierenden Pterinen. Zwei von diesen bisher nicht beobachtete Stoffe treten im Puppenstadium noch nicht auf, sondern erst nach dem Auschlüpfen der Fliegen.

Zur Gestalt des Influenza-Virus

Elektronenoptische Untersuchungen von MORGAN *et al.*^{1,2} über die Struktur des Influenza-Virus (Stamm PR 8, Lee und A/Persian Gulf) an der Oberfläche infizierter Zellen zeigten im Ultradünnschnitt sphärische Partikel mit einem Durchmesser von etwa 70 m μ . Das Material war mit 1%iger gepufferter OsO₄-Lösung fixiert und in Methacrylat eingebettet worden. Ebenso beschrieben BIRCH-ANDERSEN und PAUCKER³ sphärische Partikel von 70 m μ Durchmesser an Suspensionen des Influenza-Virus (Stamm PR 8 des A-Virus). Auch hierbei wurde für die Schnittuntersuchungen mit OsO₄ fixiert und in Methacrylat eingebettet.

Eigene elektronenoptische Untersuchungen am Influenza-Virus (A/Singapur I/57) im Stadium der Hämagglutination erbrachten nach der Fixierung mit KMnO₄ eine andere Form. Zur Verhinderung der Abkopplung des Virus von der Erythrozytenoberfläche wurde in Abänderung der von JENSEN und FRANCIS⁴ für serologische Belange entwickelten Technik folgende Vorbehandlung angewandt: Ein Volumenteil der Virussuspension (Allantoisflüssigkeit) wird mit 0,5 Volumenteilen einer 0,04 M wässrigen KJO₃-Lösung versetzt, nach einstündiger Auf-

bewahrung bei + 4°C der Flüssigkeit das 1,5fache (des Gesamtvolumens) einer 10%igen Glukoselösung hinzugefügt und bei + 4°C 1/4 h belassen. Die Erythrozyten wurden mit 3%iger Formollösung 48 h bei + 4°C behandelt, danach 6mal innerhalb von 12 h in 0,9%iger NaCl-Lösung gewaschen. Maximal 0,1 cm³ Erythrozytensuspension wurden in 50 cm³ der vorbehandelten Virussuspension aufgeschlemmt. Nach einer 12stündigen Virus-Hämadsorption bei + 4°C erfolgte die KMnO₄-Fixierung und Einbettung in «Plexigum»⁵. Eine Kontrastierung der Schnitte kann mit Uranylazetat zusätzlich erfolgen. Als Ergebnis zeigt sich bei etwa der Hälfte aller adsorbierten Elementarkörper im Ultradünnschnitt eine sechseckige Form mit einem Durchmesser von 70 bis 80 m μ (Abb.).



Influenza-Virus (A Singapur I/57) adsorbiert an der Oberfläche formolbehandelter Erythrozyten. KMnO₄-Fixierung.
Vergrößerung 130 000

In Analogie hierzu erbrachten Untersuchungen von ANDRES und NIELSEN⁶ am bis dahin im Schnitt als rund bekannten Adenovirus nach der KMnO₄-Fixierung eine sechseckige Gestalt des Elementarkörpers.

In welchem Masse sich durch die Fixierung mit Kaliumpermanganat andere Strukturen darstellen als nach der OsO₄-Fixierung – wie etwa eine verschiedenartige Kontrastierung des Innenkörpers – kann bislang ebensowenig entschieden werden wie die Möglichkeit einer Beeinflussung bzw. Änderung der Gestalt des Influenza-Virus durch die Vorbehandlung der Virussuspension.

Ich danke Herrn Dr. D. PETERS für das fördernde Interesse an der Arbeit, Herrn Dr. E. MANNWEILER für die Virussuspensionen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung.

M. E. BAYER

Abteilung für Virusforschung, Tropeninstitut, Hamburg, 16. Juli 1959.

Summary

Influenza-Virus particles are generally considered to be of spherical shape after conventional fixation in OsO₄. However, after fixation with KMnO₄, the elementary bodies of the Influenza-Virus (Type A Singapur I/57) – adsorbed on the surface of erythrocytes – exhibit hexagonal shape in ultrathin-sections.

⁵ M. BAYER und D. PETERS, Ultrastructure Res. 2, 444 (1959).

⁶ K. H. ANDRES und G. NIELSEN, IV. Internat. Kongress für Elektronenmikroskopie, Berlin 1958, im Druck.

¹ C. MORGAN, H. M. ROSE und D. H. MOORE, J. exp. Med. 104, 171 (1956).

² C. MORGAN und H. M. ROSE, 9. Symposium, Society for General Microbiology, London 1959, p. 256.

³ A. BIRCH-ANDERSEN und K. PAUCKER, Virology 8, 21 (1959).

⁴ K. E. JENSEN und T. FRANCIS, J. exp. Med. 98, 619 (1953).

Leukozytenemigrationsfördernde Wirkung durch Leukozytenschädigung

In früheren Arbeiten wurde beschrieben, dass es mit vielen lebenden Bakterien gelingt, an Leukozyten *in vitro* Chemotaxis hervorzubringen oder in geeigneten Verdünnungen mit Suspensionen lebender Bakterien eine Leukozytenauswanderungsförderung zu erhalten^{1,2}. Bei gramnegativen Keimen lässt sich zeigen, dass diese Wirkung den aus ihnen extrahierbaren Lipopolysacchariden zukommt; Polysaccharide und andere Extrakte grampositiver Keime, sowie ihre Bouillonährmedien sind unwirksam³. Durch Züchtung grampositiver Keime auf gewissen, tierisches Material enthaltenden Nährböden gelingt es, in der Kulturflüssigkeit hitzestabile, hochmolekulare, emigrationsfördernde Stoffe nachzuweisen^{4,5}. Die Chemotaxis, durch lebende grampositive Keime erzeugt, ist eine dichte einseitige Anhäufung von Leukozyten, während Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien eher eine grössere Ausdehnung der «chemotaktisch» gerichteten Auswanderungszone bewirken. Es ist somit sicher, dass grampositive und gramnegative Keime über verschiedene Mechanismen zu demselben biologischen Effekt kommen. Bei dieser Sachlage bleibt es möglich, dass die Anhäufung der Leukozyten auf der Seite der

grampositiven Bakterienkultur nicht nur durch direkte Wirkung von Bakterienstoffen entsteht, sondern dass sie zustande kommt durch leukozytäre Zellstoffe, welche bei Schädigung oder Reizung der Leukozyten durch Bakterienprodukte frei werden.

CARREL und EBELING⁶ zeigten, dass benachbarte Leukozytenkulturen nicht ineinanderwandern, sondern sich abstossen. Lipopolysaccharide heben dieses Phänomen der Abstossung nach unseren Befunden auf⁷. Wir untersuchten daher die Frage, ob Leukozytenkulturen so behandelt werden können, dass sie eine chemotaktische Wirkung auf andere Leukozyten ausüben. Kulturfiltrate aus grampositiven Bakterien schienen in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse.

Versuchsordnung: Grampositive Keime wurden in Bouillon und in synthetischem Nährmilieu gezüchtet. Nach 24 h wurden die bewachsenen und die mitgeführten unbeimpften Nährmedien kerzenfiltriert. 0,5 cm³ einer mit Leukozyten stark angereicherten Plasmasuspension wurde mit 2,5 cm³ Kerzenfiltrat während 3 h in silikonisierten Zentrifugengläsern bei Zimmertemperatur stengelassen. Nach Zentrifugieren wurden die derart behandelten Leukozyten neben normal explantierte Leukozytenkulturen des gleichen Tieres gebracht und weitere 18 h in einer feuchten Kammer bei 37°C bebrütet. Die aus den Kulturmedien gewonnenen Keime und die Kerzenfiltrate wurden ebenfalls auf ihre chemotaktische Wirkung geprüft. Alle

¹ R. MEIER und B. SCHÄR, Exper. 9, 93 (1953).

² R. MEIER und B. SCHÄR, Exper. 14, 366 (1958).

³ R. MEIER und B. SCHÄR, Hoppe-Seylers Z. 307, 103 (1957).

⁴ R. MEIER, Helv. chim. Acta 24, 134/E (1941).

⁵ R. MEIER und B. SCHÄR, Exper. 13, 492 (1957).

⁶ A. CARREL und A. H. EBELING, J. exper. Med. 36, 365 (1922).

⁷ B. SCHÄR, F. W. KAHNT und G. HUBER, Helv. physiol. Acta 15, 116 (1957).

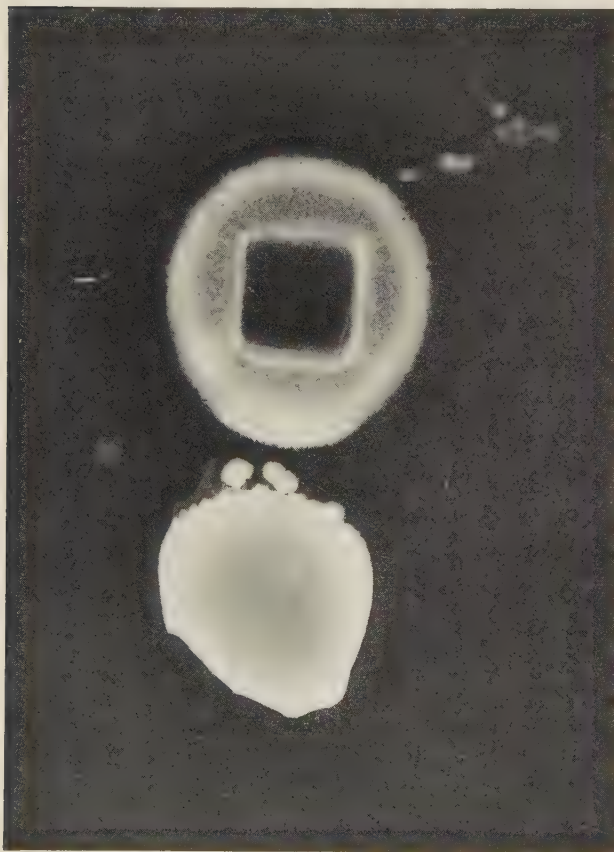


Abb. 1. Anhäufung von Leukozyten auf der Seite der Staphylokokkenkultur

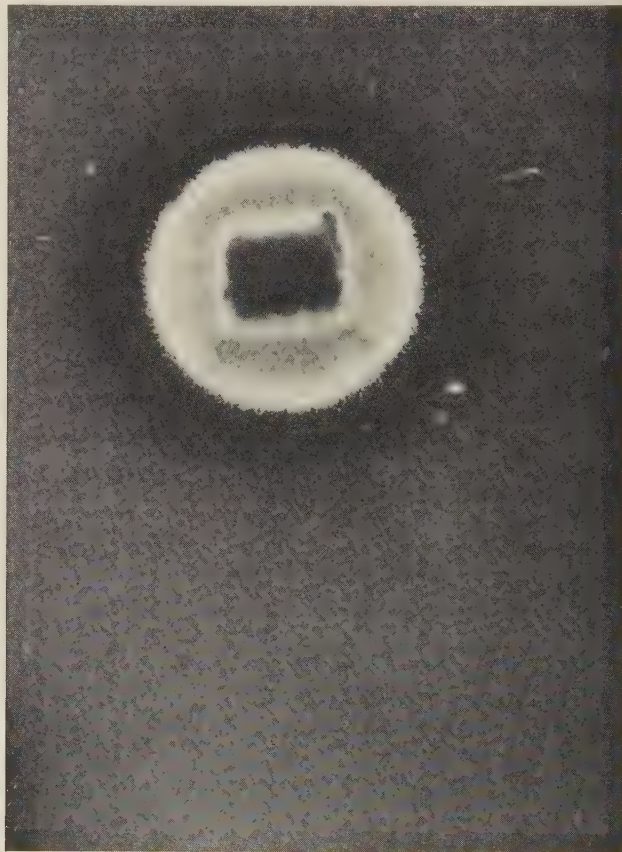


Abb. 2. Unveränderte zirkuläre Auswanderung der Leukozyten entsprechend der Kontrolle bei Anwesenheit des Filtrates der Staphylokokkenkulturflüssigkeit

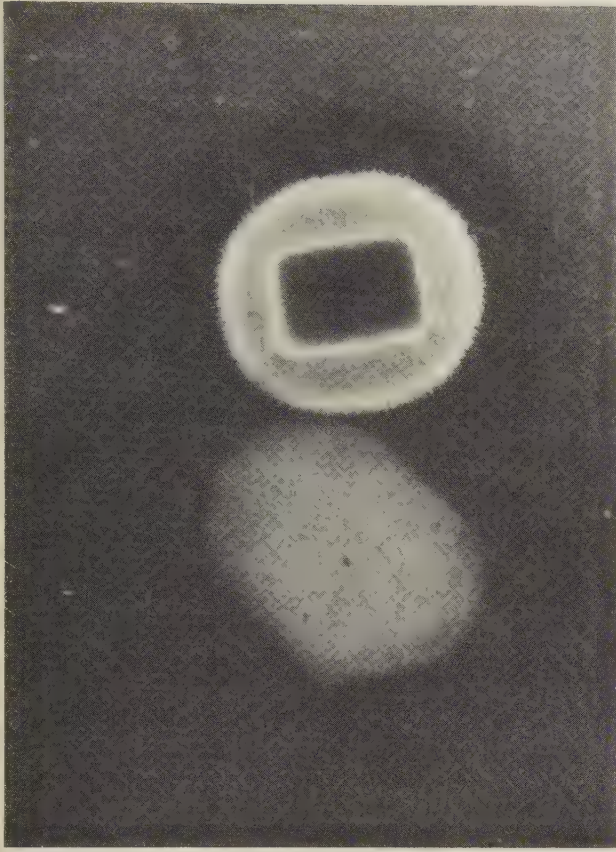


Abb. 3. Unbeeinflusste zirkuläre Auswanderung bei Anwesenheit von toten Leukozyten

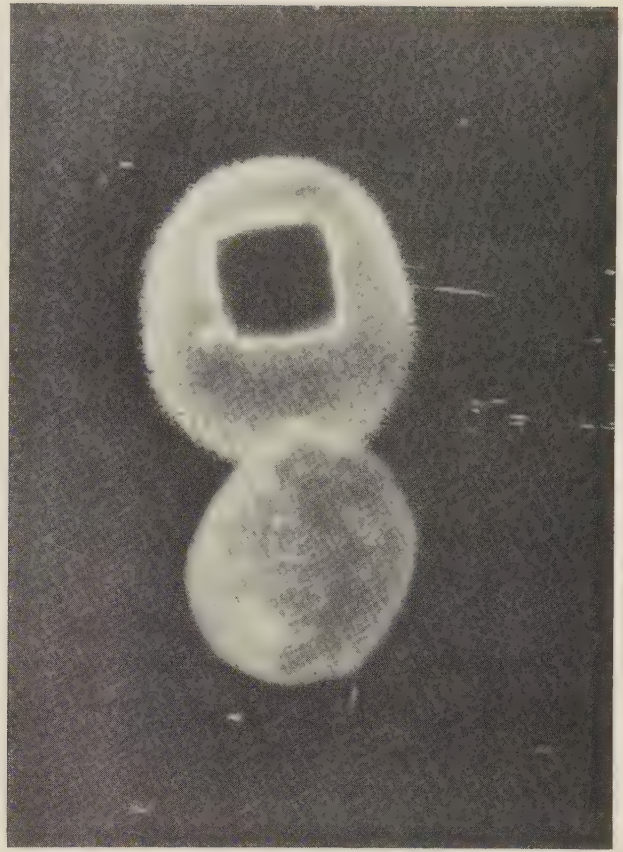


Abb. 4. Auswanderungsförderung der Leukozyten auf der Seite der «geschädigten» Leukozyten

Filtrate und Leukozytensuspensionen wurden auf ihre Sterilität geprüft.

Resultat. Die lebenden Keime, im abgebildeten Falle Staphylokokken, bewirken an der Leukozytenkultur die beschriebene Anhäufung von Leukozyten auf der Seite der Bakterien (Abb. 1). Die Kulturfiltrate haben keine chemotaktische Wirkung (Abb. 2). Die in der oben beschriebenen Weise mit Kerzenfiltrat behandelten Leukozyten haben verschiedene Wirkungen, je nachdem ob synthetisches Milieu oder Bouillon verwendet wurde. Die synthetischen Nährmedien, bewachsen oder nicht bewachsen, verändern die Leukozyten in der Weise, dass sie nicht mehr auswandern. In diesem Zustand haben sie weder eine anziehende noch abstossende Wirkung auf die normale, daneben liegende Leukozytenkultur (Abb. 3). Die Kerzenfiltrate aus Bouillon, bewachsen und unbewachsen, schädigen die Leukozyten nicht stark, ihre Wanderungstätigkeit bleibt in gewissem Umfange erhalten. Von der Kultur mit derart vorbehandelten Leukozyten wird eine ausgesprochene chemotaktische Reaktion mit Ausbreitung des bewanderten Areales, wie es für Lipopolysaccharide typisch ist, hervorgerufen (Abb. 4).

Die Versuche zeigen, dass die abstossende Wirkung zweier Leukozytenkulturen nur dann auftritt, wenn die Zellen durch sorgfältiges Manipulieren keiner Schädigung ausgesetzt waren.

Wenn eine Beeinträchtigung der Zellen stattgefunden hat, wirken diese chemotaktisch auf normale Leukozytenkulturen. In stark geschädigtem oder totem Zustand haben die Leukozyten weder anziehende noch abstossende Wirkung. Es sind somit im «buffy coat» Zellen enthalten, die durch leichte unspezifische Schädigung derart ver-

ändert werden, dass sie normale Leukozyten zur Auswanderung stimulieren.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, das Zustandekommen dieses Phänomens auszulegen. Wir möchten hier nur zwei diskutieren.

Durch die beschriebene Beeinflussung oder Reizung können aus lebenden Leukozyten Substanzen freigesetzt werden, die einen spezifischen leukozytenemigrationsfördernden Charakter haben. Der chemische Charakter derselben wäre näher zu bestimmen.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit hängt zusammen mit der Beobachtung, dass Ionenaustauscher mit negativer Gitterladung Leukozyten abstossen, Ionenaustauscher mit positiver Gitterladung sie anziehen⁸. Die negativen Oberflächenladungen intakter Leukozyten^{8,9} können für das Zustandekommen der Abstossung verantwortlich sein. Schädigungen der Zellen könnte zu Ladungsänderungen der Zelloberflächen führen, wie sie auch bei geschädigten Endothelien auftreten¹⁰. Abgetötete Leukozyten zeigen diese Oberflächeneigenschaften nicht. Die Beobachtung, dass lebende homologe Spermien eine starke chemotaktische Wirkung besitzen, tote aber ohne Einfluss sind¹¹, kann für diese Betrachtungsweise sprechen, schliesst jedoch die erste nicht aus.

⁸ H. A. ABRAHAMSON, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1, 92 (1933).

⁹ E. FRITZE, P. DOERING, H. MANEKE und R. SCHOEN, Schweiz. med. Wschr. 83, 783 (1953).

¹⁰ P. N. SARWYER und J. W. PATE, Amer. J. Physiol. 175, 103 (1953).

¹¹ Unpublizierte Befunde.

Trotzdem noch andere Erklärungsmöglichkeiten in Betracht kommen, zeigen die vorgelegten Befunde, dass von geschädigten Zellen unter bestimmten Schädigungsverhältnissen leukozytenemigrationsfördernde Effekte ausgelöst werden können. Damit wird es möglich, das Auftreten leukozytärer Reaktionen im Gewebe bei entzündungserregenden Einwirkungen, die selbst keine leukozytenemigrationsfördernde Wirkung besitzen, einer einheitlichen Deutung zuzuführen.

B. SCHÄR und R. MEIER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel, 7. Oktober 1959.

Summary

Leukocytic cells after slight damage produce stimulation of migration of other normal leucocytes; normal leucocytes inhibit to some extent migration of other normal leucocytes, killed leucocytes have no effect. The significance of this result is, that secondary accumulation of leucocytes with not primary chemotactic substances may be explained by the interaction of damaged leucocytes.

Amitosis in a New Ascites Tumor¹

In attempting to produce an ascitic form of a methylcholanthrene-induced sarcoma in the hamster (*Mesocricetus auratus*), one resulted which displayed an unusual number of polynucleated cells. The cells of the original tumor employed in these experiments normally divide by mitosis as they grow subcutaneously, yet transformation to the ascitic form resulted in a high percentage of the tumor cells containing more than one nucleus. Microscopic examination showed these occur by budding of a daughter nucleus from the parent nucleus, a type of nuclear division which according to KATER² can be classified as amitotic division.

Methods and Results. The original methylcholanthrene-induced tumor was a spindle cell sarcoma³ and had no amitotic figures present. Using sterile conditions, viable solid tumor was removed from the thigh region of the hamster. 1 g of this tumor was homogenized in 10 ml of sterile isotonic saline pH 7. Each of 20 normal adult female hamsters was injected intraperitoneally with $\frac{1}{2}$ ml of the total homogenate. Twenty-eight days later all the hamsters had greatly distended abdomens. They were sacrificed and the peritoneal fluid withdrawn using a sterile 16 gauge needle and syringe. This fluid was smeared, fixed, and then stained by the Feulgen reaction. In addition to the ascitic fluid, each animal had large masses of solid tumor nodules spread through the peritoneal cavity. This material was fixed in 10% formalin and stained with hematoxylin and eosin.

The new ascitic tumor was maintained by injecting 0.5 ml of fresh ascitic tumor intraperitoneally into normal adult female hamsters using sterile technique.

The volume of ascitic fluid which was obtained from each animal varied from 3 to 10 ml and was hemorrhagic.

¹ This investigation has been aided by the U.S. Public Health Service (Grant No. C 321), and an institutional grant of the American Cancer Society.

² M. McA. KATER, *Bot. Rev.* 6, 164 (1940).

³ B. R. LUTZ, G. P. FULTON, D. I. PATT, A. H. HANDLER, and D. F. STEVENS, *Cancer Res.* 11, 64 (1951).

Microscopic examination of the ascitic fluid showed that excluding red blood cells there were 95–98% tumor cells present, the remaining cells being leucocytes. Thirteen to 25% of the tumor cells were polynucleated, of these 60–75% had two nuclei present in each cell (Figure 3). The remaining cells had more than 2 nuclei (Figure 4) with 1–2% having as many as 10 nuclei (Table).

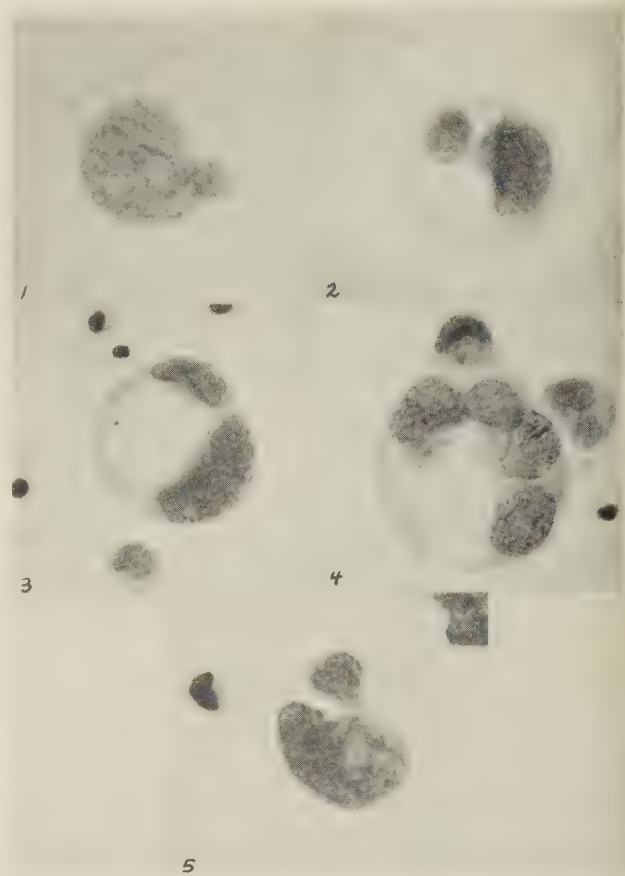


Fig. 1.—Nucleus with a well defined bud

Fig. 2.—Nucleus with the bud more discreet and demonstrating the less densely stained bridge

Fig. 3.—A binucleate ascites cell with a small granule of DNA in the cytoplasm

Fig. 4.—An ascites cell with 7 nuclei present

Fig. 5.—A binucleate ascites cell with a well defined bridge in which parallel filaments are present

The nuclei within one cell were either discreet from one another or attached by bridges which varied in thickness from single strands approximating the thickness of chromatin threads to widths slightly less than the diameter of the smaller nucleus. The nuclei within one cell were usually not equal in size and they tended to be irregular in shape; cells, however, were always oval in shape. Phase microscopy and microscopic observations on many stained cells in various degrees of nuclear budding indicated that the parent nucleus buds off equal size or smaller nuclear segments in much the same manner as an amoeba sending out pseudopods (Figure 1). A connection or bridge between the parent nucleus and the bud appears as the bud becomes more discreet (Fig. 2) and gradually stretches, narrows, and eventually parts completely or remains as a very thin strand. It was quite evident that these bridges stain less densely than the nuclei which they connect.

Percentage of Amitotic Cells Present in the Hamster Ascites Tumor

Experiment	Tumor development time in days	% Amitosis	Range %
1	28	17	(14–20)
2	16	17.5	(13–21)
3	13	21.3	(17–25)
4	15	17.0	(15–19)
5	12	20.0	(16–22)
6	15	18.4	(13–22)

All amitotic cell counts were made at the terminal stage of tumor development

A minimum of 12 animals were used for each experiment
Experiment 1 represents the transformation from solid to ascites tumor. Experiments 2–6 are subsequent transplant generations of the ascites tumor

This less dense area continues into the nucleus proper where the bridge attaches and gradually shades into the darker stain of the nucleus. The less densely stained bridge has parallel filaments which connect the nuclei and these filaments exhibit kinks, local enlargements, and some coiling along their length (Figure 4 and 5). The Feulgen stain which is specific for nuclear DNA shows small granules spread sparsely between the parallel strands of the bridges, whereas the DNA in the nucleus proper occurs as chunks, granules, and filaments.

The polynucleated cells all tend to be larger than the mononucleated cells although some mononucleated cells of equal size were evident as well as some small polynucleated cells. This observation agrees with ATSUMI's findings⁴.

Extensive observations of stained cells and phase microscopy observations of living polynucleated cells of this new hamster ascitic tumor never showed cytokinesis occurring or mitotic figures present in the amitotic cells. Some polynucleated ghosts were present, however, and some polynucleated cells with highly vacuolated cytoplasm were seen.

Microscopic examination of the solid tumor nodules from the peritoneal cavity showed many polynucleated cells present but because of the nature of the closely packed cells it was not possible to obtain as clear a view of their minute structure as in the ascitic fluid smear.

Amitosis is a widely spread occurrence² and is common in cancerous tissue. However, other than a study of Yoshida ascites by ATSUMI⁴ and brief references by STASNEY⁵, KLEIN⁶, and LETTRE⁷, relatively little recent work on amitosis in cancerous tissue appears to have been reported. Usually the percentage of amitotic cells in cancerous tissue is small (1–3%).⁴ This ascites tumor however has 13–25% amitotic cells present.

Amitosis is clearly reproductive in the macronucleus of the ciliates⁸ yet the status of amitosis in higher specialized tissues and cancerous tissue is still in question. Cytokinesis was never seen to occur in this ascitic tumor in spite of

its high percentage of amitotic cells⁹. Also polynucleated cell ghosts were seen as well as polynucleated cells with highly vacuolated cytoplasm. These evidences would indicate that amitosis in this tumor does not contribute to cell multiplication and is instead a physiological phenomenon and non-reproductive.

D. STEVENS and E. SCHWENK

Worcester Foundation for experimental Biology, Shrewsbury (Mass.), May 19, 1959.

Zusammenfassung

Durch Methylcholanthen-Implantation in Hamster (*Mesocricetus auratus*) verursachtes Sarkom konnte in die Ascitesform verwandelt werden. Der so erzielte Ascites-Tumor weist eine auffallend grosse Zahl (bis zu 23%) amitotischer Zellen auf.

⁹ MEIER and ALLGÖWER¹⁰ observed amitotic nuclear divisions in experiments on the action of quinones on chicken heart fibroblast cultures. From cinematic observations they also could not find any completed cytokinesis, but believe it is probable that it does occur.

¹⁰ R. MEIER and M. ALLGÖWER, Exper. 1, 57 (1945).

Immunological Analysis
of Bovine Blood Serum and Milk

By means of diffusion-in-gel techniques, it was recently shown by HANSON and JOHANSSON¹ that bovine milk contains twelve antigenic factors. It was also shown that at least six of these substances were related to bovine blood serum proteins, a finding similar to that which has been demonstrated in human milk by the same authors^{2–5}. This report concerns some further results in the analysis of these bovine milk proteins related to blood serum.

As antigens mature bovine milk and bovine blood serum were used. In some instances colostrum was used. Immune sera against the milk and the blood serum were obtained from hyperimmunized rabbits. The immune electrophoretic experiments were made according to GRABAR and WILLIAMS⁶. In some instances the micro-modification described by SCHEIDEGGER⁷ was used. Controls of the absorption experiments were performed with the microslide technique of WADSWORTH⁸.

The analysis of blood serum was performed in order to use it as a reference in the immunological analysis of the proteins in bovine milk that are related to blood serum proteins. Agar electrophoresis of the blood serum showed after staining with Amidoschwarz seven fractions that are suggested to be: prealbumin, albumin, α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, and γ -globulin (Fig. 1a). Immune electrophoretic analysis of bovine blood serum by means of its homologous immune serum showed a precipitation pattern of 21 separate precipitation lines (Fig. 1b and c). These lines were localized throughout the regions of the aforementioned fractions found in agar gel electrophoresis of the blood

⁴ A. ATSUMI, Gann 44, 21 (1953).

⁵ J. STASNEY, A. CANTAROW, and K. E. PASCHKIS, Cancer Res. 10, 775 (1950).

⁶ G. KLEIN, Exper. Cell Res. 2, 518 (1951).

⁷ H. LETTRE, H. BALLWEG, H. ENDO, A. SCHLEICH, and W. SIEBS, Biochem. Pharm. 1, 137 (1958).

⁸ J. P. TURNER, Zool. 33, 193 (1930).

¹ L. Å. HANSON and B. JOHANSSON, Exper. 15, 377 (1959).

² B. JOHANSSON, Nature 181, 996 (1958).

³ L. Å. HANSON and B. JOHANSSON, Int. Arch. Allergy 15, 260 (1959).

⁴ L. Å. HANSON, Int. Arch. Allergy 15, 248 (1959).

⁵ L. Å. HANSON, Exper. 15, 377 (1959).

⁶ P. GRABAR and C. A. WILLIAMS, Biochim. biophys. Acta 17, 67 (1955).

⁷ J. J. SCHEIDEGGER, Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955).

⁸ C. WADSWORTH, Int. Arch. Allergy 10, 355 (1957).

serum. Thus two precipitation lines were found in the prealbumin region. The one most toward the anode stained with lipoprotein stain (Sudan black). In the albumin region a dense precipitate was seen, that did not appear when bovine serum was analyzed with immune serum absorbed with a preparation of bovine blood serum albumin. In the same region one more precipitate was seen. Six precipitation lines were situated mainly in the α_1 - and three in the α_2 -globulin region. The line in the α_2 -globulin area that was situated furthest from the immune serum basin stained with benzidin, the dye which has been used for staining the haptoglobin-hemoglobin complex in human blood serum. Three precipitates were found in the β_1 - and one in the β_2 -globulin region. One of these was a long line without a distinct maximum extending into the α_2 -globulin region and situated furthest from the immune serum basin. Finally, in the γ -globulin locale, four lines were seen, one of which was a dense precipitate that reached into the α_1 -globulin area. None of the four precipitates in the γ -globulin region were seen when blood serum was analyzed with immune serum absorbed with a preparation of bovine blood serum γ -globulin.

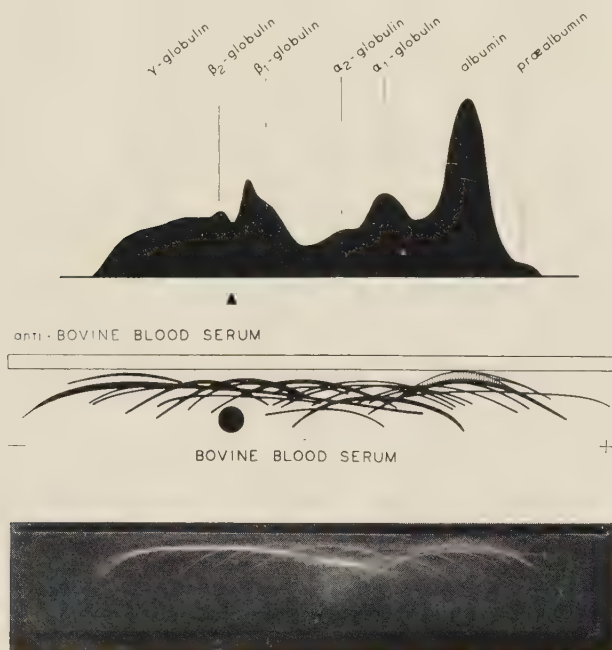


Fig. 1

- (a) Agar gel electrophoresis of bovine blood serum. Note the seven fractions. (The prealbumin, however, stains more heavily with Sudan black.) The arrow indicates the starting basin.
 (b) Diagram of immune electrophoretic analysis of bovine blood serum by means of anti-bovine blood serum immune serum.
 (c) Photograph of the analysis drawn in Fig. 1b.

The relationship between antigenic factors in blood serum and in milk was shown by immune electrophoretic analysis of blood serum with its homologous immune serum absorbed with milk. Of the 21 aforementioned precipitates in the blood serum-anti-blood serum spectrum, only seven remained after this absorption of the immune serum (Fig. 2a). The lipoprotein-staining prealbumin line remained and so did the benzidin-staining line in the α_2 -globulin region. The other remaining precipitates were found in the α_1 -, α_2 -, and β_1 -globulin regions. The precipitate corresponding to serum albumin was removed by the absorption and so were several precipitates in the α_1 - and

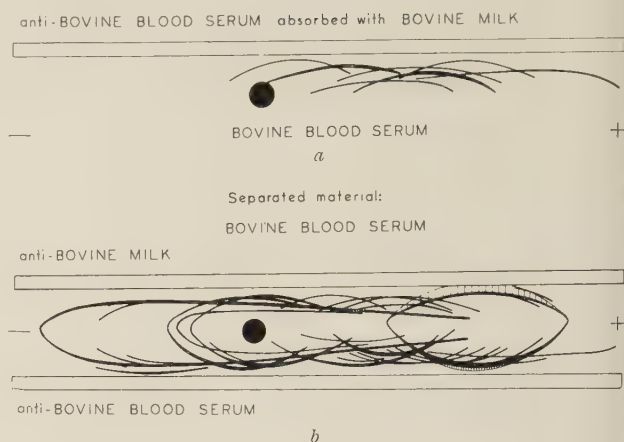


Fig. 2

- (a) Diagram of the immune electrophoretic analysis of bovine blood serum by means of anti-bovine blood serum immune serum absorbed with milk.
 (b) Diagram of the immune electrophoretic analysis of bovine blood serum by means of anti-bovine milk and anti-bovine blood serum immune sera.

α_2 -globulin areas. All precipitates in the β_1 -, β_2 -, and γ -globulin regions, except one in the β_1 -globulin area, were also removed. These results were further confirmed through immune electrophoretic analysis where anti-milk and anti-blood serum immune sera were put on each side of the electrophoretically separated blood serum. Identity reactions between some of the precipitation lines in the two spectra occurred as seen in Figure 2b. Thus identity was found for the precipitate corresponding to serum albumin, for three of the precipitates found in the β_1 - and β_2 -globulin regions and finally for the dense precipitate in the γ -globulin region.

Corresponding analysis of colostrum showed some quantitative and qualitative differences as compared to mature milk. These findings are similar to what has been seen in human milk⁴.

The immunological analysis has revealed a large number of antigenic substances in bovine milk and bovine blood serum. Serological relationship has been found for several of these factors. Further analysis of these antigenic factors will be published in detail elsewhere.

The preparations of bovine blood serum albumin and γ -globulin were kindly supplied by Dr. B. JOHANSSON, Dept. of Medical Biochemistry, University of Gothenburg.

L. Å. HANSON

Department of Bacteriology, University of Gothenburg (Sweden), July 14, 1959.

Zusammenfassung

Antigene Faktoren in der Kuhmilch, die mit antigenen Faktoren im Blutserum immunologisch identifiziert werden können, sind mit Hilfe von Immunoelktrophorese analysiert worden. Als Vergleich wurde Kuhblutserum verwendet. Dieses zeigt mit homologem Immunsrum, dass es wenigstens 21 antigene Faktoren enthält. 10 bis 15 davon können mit Faktoren in der Milch serologisch identifiziert werden.

Comparative Analysis of Human Milk and Human Blood Plasma by Means of Diffusion-in-Gel Methods

In the immunological analysis of antigenic substances in biological fluids diffusion-in-gel techniques have been used to an increasing extent during the last years. In particular the double diffusion technique of OUCHTERLONY¹ and the immune electrophoretic method of GRABAR and WILLIAMS² have shown to be advantageous in the analysis of protein mixtures, such as human blood plasma. By means of the latter technique at least twenty antigenic factors have been demonstrated in blood plasma, several of which have been identified with known blood serum proteins. The human plasma – anti-human plasma spectrum has been used as a reference in this investigation which concerned antigenic factors in human milk that can be serologically identified with blood serum proteins.

As has been shown by GUGLER *et al.*³ and HANSON and JOHANSSON⁴⁻⁶ a large number of antigenic factors can be demonstrated in human milk with diffusion-in-gel techniques using homologous immune sera and anti-human plasma sera. Since these factors seemed to vary quantitatively and qualitatively at different times during the lactation period precolostrum taken about three weeks before parturition, colostrum taken within one day of parturition and mature milk taken three weeks after parturition were used in this study.

Immune electrophoretic analysis of, for example, colostrum with homologous rabbit immune sera showed a spectrum consisting of fourteen separate immune precipitates (Fig. 1a). These were localized throughout the regions of albumin to γ -globulin when compared with agar electrophoresis of human plasma. Several of the antigenic factors in human milk were related to antigenic factors in plasma since colostrum analyzed with anti-human plasma serum showed a spectrum of twelve separate precipitation lines. This relationship was also demonstrated when human plasma was analyzed with anti-colostrum serum as a precipitation spectrum of ten lines was then formed. In order to identify these antigenic factors in milk, preparations of isolated blood serum proteins and immune sera against purified blood serum proteins were used. Some examples of these identification experiments will be given.

With the double diffusion technique (WADSWORTH⁷) two separate precipitation lines could be shown in precolostrum, colostrum, and mature milk using an immune serum against prealbumin rich in tryptophane (Fig. 1b). In immune electrophoretic analysis of milk and blood plasma with this anti-prealbumin serum two precipitates were formed – one in the electrophoretic region of prealbumin and another in the α_1 -globulin region.

Using preparations of respectively acid seromucoid and α_1 -glucoprotein (3.5 S), these two blood serum proteins

were identified in precolostrum, colostrum, and mature milk as seen in Fig. 1c. The experiments were performed according to WADSWORTH and HANSON⁸. An extra basin for the reference protein preparation was made parallel

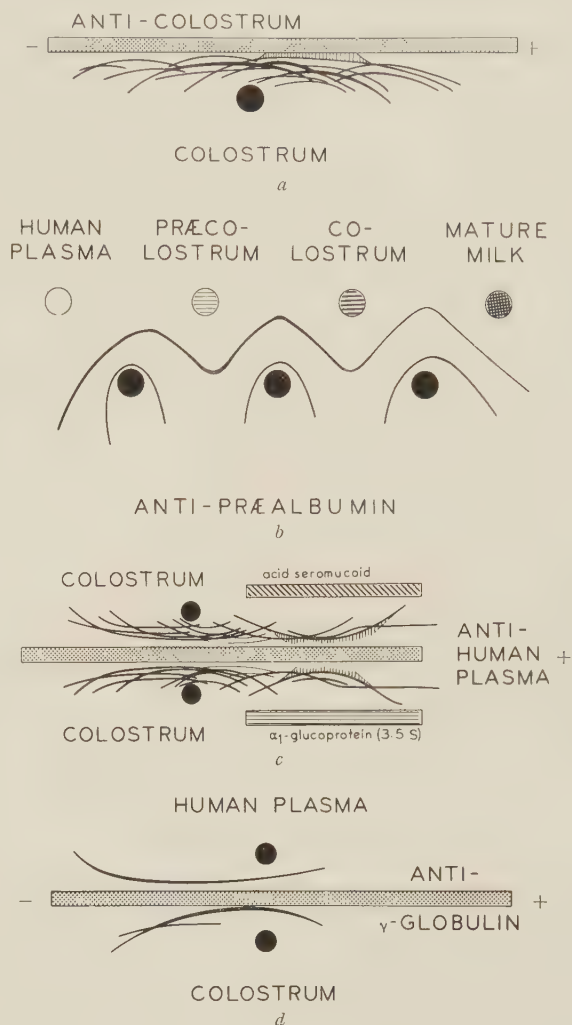


Fig. 1

- (a) Diagram of immune electrophoretic analysis of colostrum by means of anti-colostrum serum
- (b) Diagram of comparative analysis of human blood plasma, precolostrum, colostrum, and mature milk by means of anti-prealbumin serum
- (c) Diagram of identification of the precipitates corresponding respectively to acid seromucoid and α_1 -glucoprotein (3.5 S) in the immune electrophoretic spectra of colostrum-anti-human plasma
- (d) Diagram of the immune electrophoretic analysis of human blood plasma and colostrum by means of anti- γ -globulin serum

to the immune serum basin in the immune electrophoretic analysis of colostrum. A precipitate in the colostrum-anti-human plasma spectrum identified with the known precipitate formed by the protein preparation and the immune serum.

Transferrin was found to exist in milk from different parts of the lactation period as an immune serum against transferrin gave one precipitation line with milk using double diffusion technique. This precipitate corresponded

¹ Ö. OUCHTERLONY, *Progr. Allergy*, vol. 5 (Karger, Basel/New York 1958), p. 1.

² P. GRABAR et C. A. WILLIAMS, *Biochim. biophys. Acta* 17, 67 (1955); P. GRABAR, *Advanc. Protein Chem.*, vol. 13 (Academic Press New York 1958), p. 1.

³ E. GUGLER, G. BOKELMANN, A. DÄTWYLER, and G. VON MURALT, *Schweiz. med. Wschr.* 88, 1264 (1958).

⁴ B. JOHANSSON, *Nature* 181, 996 (1958).

⁵ L. Å. HANSON and B. JOHANSSON, *Int. Arch. Allergy* 15, 260 (1959).

⁶ L. Å. HANSON, *Int. Arch. Allergy* 15, 248 (1959).

⁷ C. WADSWORTH, *Int. Arch. Allergy* 10, 355 (1957).

⁸ C. WADSWORTH and L. Å. HANSON (in Manuscript).

to transferrin as was shown in immune electrophoretic experiments and in experiments where a pure preparation of transferrin was used as control.

Finally the proteins in human milk that were serologically related to blood serum γ -globulin should be mentioned. Immune electrophoretic analysis of milk by means of an anti- γ -globulin serum showed two precipitation lines. One of these was mainly localized in the area corresponding to the β_2 -globulin fraction of blood serum. The other one crossed over the first and had its maximum somewhat further out in the γ -globulin region (Fig. 1d). Analysis of milk by means of the anti- γ -globulin serum using the double diffusion technique gave results which indicated that there may be more than these two precipitates. Analysis of an immunologically pure γ -globulin preparation by means of anti-milk sera showed corresponding results.

Serological Identification of Blood Plasma Proteins in Human Milk

Human Plasma	Pre-colostrum	Colostrum	Mature Milk
Prealbumin	+	+	+
Albumin	+	+	+
Acid Seromucoid	+	+	+
α_1 -gluco-protein (3.5 S)	+	+	+
Ceruloplasmin	+	+	(+)
Haptoglobin	—	+	+
α_2 -or β -lipoprotein	+	+	(+)
Transferrin	+	+	+
Fibrinogen	(+)	(+)	—
β_{2A} -globulin	+	+	+
β_{2M} -globulin	+	+	+
γ -globulin	+	+	+

The Table shows the blood plasma proteins that can be serologically identified in human milk. Prealbumin, acid seromucoid, α_1 -glucoprotein (3.5 S), transferrin, and γ -globulin have already been mentioned. Also albumin, ceruloplasmin, haptoglobin, α_2 -or β -lipoprotein, fibrinogen, β_{2A} -globulin, and β_{2M} -globulin have been found. Owing to the great sensitivity of the techniques used very small amounts of antigenic material are demonstrable and it should be noted that these proteins probably make up only a small part of the protein content of human milk.

The experiments will be reported in detail elsewhere.

The purified blood serum proteins were kindly supplied by Behring Werke, Marburg, Germany and by Docents I. BRATTSTEIN and J. GOA, Dept. of Medical Chemistry, University of Gothenburg.

L. Å. HANSON

Department of Bacteriology, University of Gothenburg (Sweden), July 16, 1959.

Zusammenfassung

Mit Hilfe von Immunelektrophorese und Doppel-diffusionstechnik wurden in Humanmilch an Blutplasma-proteinen serologisch identifiziert: Praealbumin, Albumin, Acid Seromucoid, α_1 -Glykoprotein (3.5 S), Coeruloplas-min, Haptoglobin, α_2 - oder β -Lipoprotein, Transferrin, Fibrinogen, β_{2A} -Globulin, β_{2M} -Globulin und γ -Globulin.

Embryonalentwicklung
der Termiten *Kaloterme flavicollis*

Die in ganz Südeuropa beheimatete Termitenart *Kaloterme flavicollis* zeigt, wie viele Termitenarten, eine ausserordentlich langsame Embryonalentwicklung. Diese dauert durchschnittlich 54 Tage bei 26°C. Durch Eintauchen in Paraffinöl können die Eier infolge Aufhebung von Brechungserscheinungen durchsichtig gemacht werden. So war es auch möglich, die Entstehung und die Umlagerungen des Termitenkeimes in einem Zeitraffer-film festzuhalten.

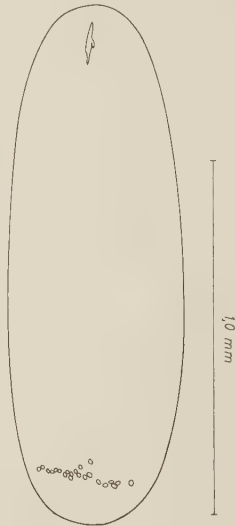


Abb. 1. Dorsalansicht des Eies von *Kaloterme flavicollis*
Unten: Hinterpol mit zahlreichen Mikropylen.
Oben: Strukturfrees, fensterartiges Feld am Vorderpol, das möglicherweise beim Gasaustausch eine Rolle spielt und gleichzeitig die Stelle markiert, wo die Larve später schlüpft.

Im Zusammenhang mit Dotterbewegungen gelangen die Furchungskerne an die Oberfläche des Eies und bilden dort bis zum 6. Tag der Entwicklung das Blastoderm und die Keimanlage aus. Diese entsteht direkt unter den hufeisenartig angeordneten 14–26 Mikropylen (Abb. 1) auf der dorsalen Seite des Hinterpols zwischen 0 und 13% der Eilänge. Das Amnion faltet sich, im Gegensatz zu den meisten übrigen hemimetabolen Insekten, ohne jegliche Einrollung an der Peripherie des Dotters durch Umklappen des hinteren Randes der Keimscheibe, wodurch eine kugelförmige Keimblase entsteht, die im optischen Schnitt als Ringform erscheint. Sie verschiebt sich in der Folgezeit auf die ventrale Seite und wächst dort zum fertig segmentierten Keimstreif aus, dessen hinteres Ende eine Kaudalkrümmung der letzten drei Abdominal-segmente zeigt. Dadurch kommt eine schwache Einsenkung des Keimes in den Dotter zustande.

Mit dem 31. Tag beginnen die eigentlichen Bewegungen des Keimes, deren erste Phase der «Ausrollung» beim invaginierten Typ entspricht. Der Kopfpol gleitet um das Hinterende herum auf die Dorsalseite und nach vorne, wobei er schliesslich die Zellen der Serosa und des Amnions am Vorderteil des Eies zum sogenannten Dorsalorgan zusammenschiebt.

Die zweite Phase der Blastokinese wird durch starke Kontraktionen des Dotters am 32. Tage eingeleitet. Dies ist der Auftakt zu einer Rotation des Keimes um 180°, die sich am 34. Tag vollzieht, und zwar um den Dotter herum, wobei der Drehpunkt mit der Eilängsachse zu-

sammenfällt. Der Embryo nimmt nun wieder ventrale Lage ein, doch liegt sein Kopf jetzt am Vorderpol (Abb.2).

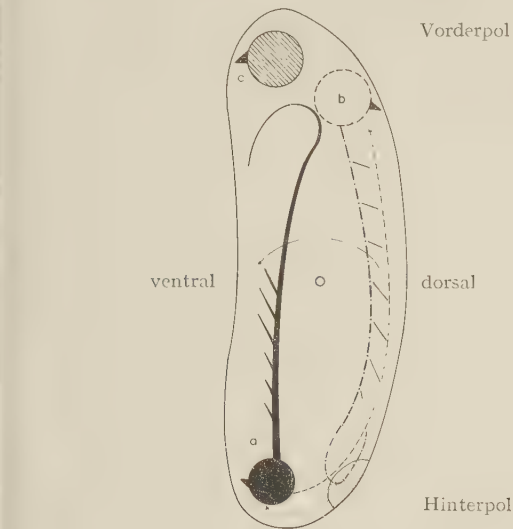


Abb. 2. Schema der Keimentwicklung (Darstellungsweise nach WEBER¹, Fig. 21)

Punktiert: Keimanlage.

a = Lage des Keimes vor der Blastokinese, wobei der Kopfpol durch die Scheibe und die Ventralanhänge durch die abgehenden Striche markiert sind (schwarzer Dorn an der Scheibe gibt Ventralseite an).

b = vorübergehende Lage des Keimes nach der 1. Phase der Blastokinese.

c = definitive Lage des Keimes (nur Kopf eingezeichnet).

Durch Umwachsung des Dotters erfolgt am 41. Tag der Rückenschluss. Der sogenannte Fettkörper wächst dabei streng segmental dorsalwärts. Mit dem 42. Tag werden die nunmehr einsetzenden Kontraktionen des Herzschlauches sichtbar. An einer präformierten Stelle zerreißt das Chorion, und die Larve schlüpft am 54. Tag.

Dieser Eityp repräsentiert den extremen Kurzkeim, wie er unter den Orthopteren am häufigsten vertreten ist (KRAUSE²). Doch unterscheidet er sich von diesen durch die superfizielle Lage des Embryos vor der Blastokinese. Weitere Einzelheiten zur Embryonalentwicklung von *Kaloterme flavicollis* werden in einer ausführlichen Arbeit demnächst bekanntgegeben.

R. GEIGY und H. STRIEBEL

Schweizerisches Tropeninstitut, Basel, 16. September 1959.

Resumé

Le développement embryonnaire du termite *Kaloterme flavicollis* dure 54 jours à une température de 26°C. Le germe appartient au «type court» (Kurzkeimtyp) selon la classification de KRAUSE², mais se distingue de celui-ci par le fait qu'avant la blastocinèse il ne s'enfonce pas dans le vitellus, mais reste en position superficielle. A partir du 31^e jour, il effectue d'importants déplacements (voir Fig. 2) qui mènent vers le 35^e jour à son orientation définitive dans l'œuf.

¹ H. WEBER, *Grundriss der Insektenkunde*, (Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1954).

² G. KRAUSE, *Biol. Zbl.* 59, 495 (1939).

The Formation of Two Independent Notochords in an Explant Taken from the Dorsal Blastoporal Area of an Early Gastrula of Amphibia

It was shown in our previous report¹ that the tissue taken from the early gastrula of *Hynobius nebulosus* (*Urodele*) adhered firmly to the collodion membrane and could differentiate on it showing a marked transformation of the configuration. When the square piece taken from the dorsal part of the marginal zone was cultured on the membrane, its upper part spread out eventually forming a thin epithelial tissue, while its lower part congregated to the median and simultaneously stretched towards the lower direction in a first few days of cultivation. Owing to these kinetic processes of congregation and stretching, the ridge-like protrusion was formed just at the lower median of the explant. The histological observation revealed that a single, rod-like notochord with muscles and neural structures always occurred in this protrusion. The organization of these tissues was bilaterally symmetrical. Furthermore, when the lower half of the explant was divided immediately after isolation into two parts by a cut along the median line of the original embryo, the congregation and stretching occurred in each divided arm. These explants yielded two independent notochords each in a congregated portion of a divided arm, which showed a bilaterally symmetrical organization provided with muscles and neural structures.

These findings demonstrate, on one hand, the marked capacity of regulation in the development of the dorsal marginal zone, and on the other hand, a correlation between the congregation and stretching of the tissue and the differentiation of the notochord. This correlation is clear in so far these experiments are concerned. But, it is obscure whether or not it indicates a causal relationship between the two processes. The present experiments are attempted to investigate this problem further.

In the foregoing experiments, two independent notochords were obtained in one explant only when its lower half was divided into two parts by a cut. If the differentiation of the notochord has a close correlation with the congregation of the tissue and not with a mere cut, it should be anticipated that the necessary condition for the formation of two notochords is the formation of two independent congregations in it. Therefore, when two congregations are independently induced by any other methods than dividing the explant by a cut, two notochords should be expected to occur. Following this line of consideration, various types of explantation were tested to induce two congregations in an explant. Among them, the following seemed to be the most useful.

A triangular piece was cut out from the dorsal part of the marginal zone of the early gastrula in such a fashion as is shown in Figure 1. The piece was carried on to the collodion membrane in the culture dish filled with full strength Holtfreter's solution, and reared for about two weeks. In 13 out of 18 available cases, the upper part spread out peripherally, and the lower part began to thicken especially at both angles of the base. However, the thickened areas congregated towards the median of the base in the following two or three days and consequently formed a single protrusion. On the other hand, in the remaining 5 cases, the thickened areas did not congregate towards the median, but remained separate until the end of cultivation. In these cases, two congregations

¹ N. IKUSHIMA, *Mem. Coll. Sci. Univ. Kyoto* [B] 25, 145 (1958).

Relation between the number of congregated portions and the number of notochords in an triangular explant

No. of congregated portions	No. of specimens	Two notochords	One notochord	No differentiation of notochord
two	5	5	0	0
one	13	0	10	3

were formed independently each at either end of the base (Figure 2).

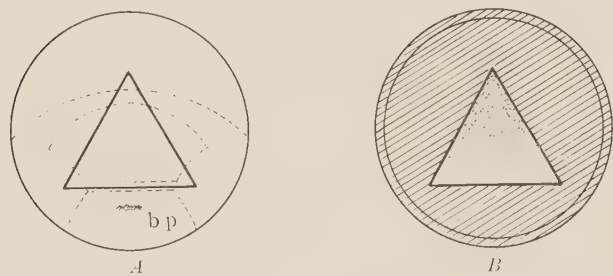


Fig. 1.—Schematic representation of the method of explantation.
A Isolation of a triangle shaped tissue from the uninvaginated dorsal blastoporal area. — bp blastopore.
B Culturing of the explant on the collodion membrane.

The histological observations revealed that when a single protrusion was formed, a single rod-like or occasionally a dendritic notochord appeared just at its median, except three cases in which a notochord was not found. On the other hand, when the congregations remained separate at both ends of the base, two notochords always occurred, one in each congregated portion (Table). There was no connection between them.

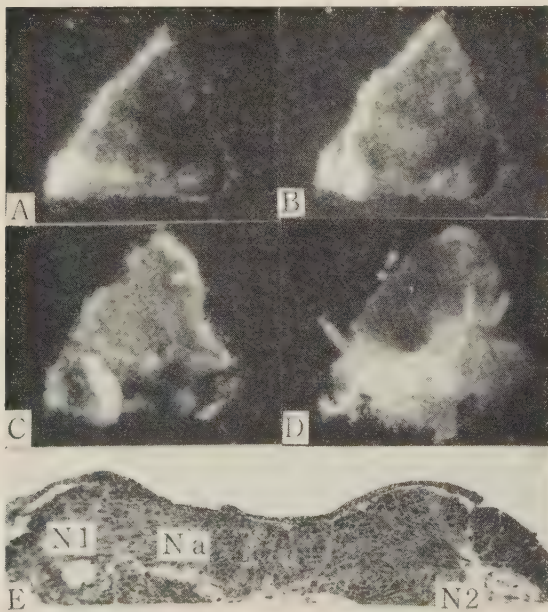


Fig. 2.—Transformation of the shape of an triangular explant in which two independent notochords occur
A one hour after isolation; B 24 h after isolation; C on the 5th day of cultivation; D on the 14th day; E notochords in this explant. N1, N2 well differentiated notochord; Na scattered, vacuolated cells

Comparing this result with the preceding one, it can be pointed out that in the square explant two notochords are never formed, provided that its lower half is not divided into two parts by a cut, whereas in the triangular explant, two notochords are formed in 28% of cases without cutting. The formation of two notochords in an explant is thus obtained merely by modifying its shape, instead of dividing it into two parts by a cut. Moreover, it must be noticed that even in a triangular explant two notochords appear exclusively when two congregations occur in it. This fact seems to indicate more definite correlation between the congregation of the tissue and the differentiation of the notochord. From this correlation it may be anticipated that the kinetic process of the dorsal marginal zone plays some important role in the determination of the primordia of the axial mesodermal organs.

The details of description and discussion will be published elsewhere.

NOBUSHIGÉ IKUSHIMA

Zoological Institute, College of Science, Kyoto University, Kyoto (Japan), June 19, 1959.

Zusammenfassung

Stücke aus der dorsalen Randzone der frühen Gastrula von *Hynobius nebulosus* wurden in Holtfreterscher Lösung auf Kollodiummembranen gezüchtet. In dreieckigen Explantaten entstehen öfters zwei Chordastränge, während in viereckigen Explantaten stets nur ein Chordastrang gebildet wird. Diese Tatsachen weisen auf die Möglichkeit hin, dass Gestaltungsbewegungen des Explantates bei der Determination der Chordaanlage eine wichtige Rolle spielen.

Urinary Excretion of Aluminium after Administration in Chelated Forms

The extent to which aluminium is excreted in urine, following its administration in chelated form, depends upon the chelating agent used, as is the case with other Group III metals. The skeletal deposition of these metals may be due to the stability of their phosphates.

The introduction of chelated aluminium into the body is of interest in connection with research on prophylactic measures against silicosis¹. Other Group III metals such as yttrium and lanthanum partially deposit in the skeleton and elsewhere after being injected into small mammals as the ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) chelates. Deposition occurs in spite of the fact that the Y-EDTA and La-EDTA stability constants are far higher than of Ca-EDTA. By trying a number of powerful chelating agents, KROLL *et al.*² found some which gave considerably

¹ D. A. SUTTON, Pneumoconiosis Conference, Johannesburg, February 1959.

² H. KROLL, S. KORMAN, E. SIEGEL, H. E. HART, B. ROSOFF, H. SPENCER, and D. LASZLO, *Nature* 180, 919 (1957).

less skeletal deposition of these metals; and CATSCH and DU KHUONG LÊ³ discovered certain chelating agents to be more effective than EDTA for removing cerium from the skeleton.

Table
20 h urinary excretion of aluminium from animals after injection in chelated form

Metal chelate ^a	Percentage ^b of chelatesaturated with aluminium	Urinary excretion as percentage of dose	
		c	d
Al-diethylenetriamine pentaacetic acid	96	25	27
Al-ethylenediamine N-(2-hydroxycyclohexyl)-N,N', N'-triacetic acid	94	35	38
Al-ethylenediamine tetraacetic acid	98	40	41
Al-ethylenediamine-N-(2-hydroxyethyl)-N,N', N'-triacetic acid	83	80	50
Al-ethylenediamine, -N,N'-bis-(2-hydroxycyclohexyl)-N,N'-diacetic acid	87	80	56
Al-1, 2-diaminocyclohexane-N,N,N', N'-tetraacetic acid	90	95	95
Al-polyphosphate	unknown	42	—

^a Chelates (containing 1 mg Al) injected intraperitoneally into 450 g male guinea pigs, except Al-tripolyphosphate where 7 mg Al with 190 mg Na-polyphosphate was injected intravenously into a 1500 g female rabbit. Injection solutions were all at pH 7.4.
^b The percentage saturation of the chelate may influence the fate of the metal (see experiments on yttrium⁴).
^c Determined by the method of GENTRY and SHERRINGTON⁵ on ashed aliquots; results of replicates quoted to the nearest 5%.
^d Determined by the method used in ^a but on spots cut from paper chromatograms ⁶ (R_f about 0.07) after running aliquots; results are from single runs quoted to the nearest 1%.

Aluminium is now reported to be only partially excreted in the urine after injection into guinea pigs, rabbits and rats as Al-EDTA. Rabbits injected intravenously with large doses (18 mg Al/kg) died after a few days and showed mottling of the livers and to a lesser degree of the kidneys. The livers had undergone fatty change and necrosis in the periphery of the lobules and the kidneys showed tubular necrosis. A rat also died after eight days using the same dose per kg. Aluminium chelates were, however, well tolerated at reasonable dose levels; for example, a 300 g male rat injected intravenously with 3 mg of aluminium (as Al-EDTA) is apparently healthy eight months later, and a pregnant female guinea pig gave birth to a normal litter 52 days after intraperitoneal injection of 2 mg of aluminium as the 1,2-diaminocyclohexane N,N,N', N'-tetraacetic acid chelate. Urinary excretions of aluminium varied with the chelating agent used (Table).

Most of the urinary aluminium was in the sediments, presumably in the form of aluminium phosphate. Aqueous Al-EDTA (25 ml containing 75 mg Al, pH 7.4) was allowed to stand for 86 h at 37°C with powdered defatted ox shin bone (5 g); on treating the sediment with N HCl, 6 mg of aluminium were dissolved off. There was 15 mg of calcium in the supernatant. Al-EDTA reacted even

with aqueous sodium orthophosphate at 25°C (pH 7) to give a small precipitate of AlPO₄. The reason for the skeletal deposition of Group III metals^{2,3} may therefore lie in the stability of their phosphates. The question as to whether calcium chelates are excreted following administration of Group III metal chelates remains, but is not the object of this investigation.

We thank Mrs. O. L. KNIGHT and Mr. M. D. MIDDLETON for assistance with some experiments. Messrs. GEIGY of Basle presented the chelating agents and AMCOH, South Africa, the sodium tripolyphosphate. – This report is published by permission of the South African Council for Scientific and Industrial Research.

D. A. SUTTON and L. W. MARASAS

Pneumoconiosis Research Unit of the Council for Scientific and Industrial Research at the South African Institute for Medical Research, Johannesburg, July 13, 1959.

Zusammenfassung

Der Grad der Aluminiumausscheidung im Urin hängt, nach seiner Verabreichung in Form von Aluminiumchelate, vom verwendeten Chelat ab. Dies ist in Übereinstimmung mit anderen Metallen der Gruppe III. Die Ablagerung dieser Metalle im Skelett beruht wahrscheinlich auf der Stabilität ihrer Phosphate.

Increase of Free 5-Hydroxytryptamine in Blood Plasma by Reserpine and a Benzoquinolizine Derivative

Rauwolfia alkaloids and benzoquinolizine derivatives cause a decrease of the 5-hydroxytryptamine (5 HT) content in various tissues¹. Thereby the excretion of 5-hydroxyindole acetic acid (5 HIAA), a major metabolic product of 5 HT, is increased in the urine². In isolated blood platelets the 5HT decreases also after addition of reserpine or the benzoquinolizine derivative 2-oxo-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1, 2, 3, 4, 6, 7-hexahydro-benzo[a]quinolizine as methan sulfonate (BQ)^{3,4}. It has been suggested that Rauwolfia alkaloids and benzoquinolizine derivatives act by releasing the 5HT from the binding site in the tissue. The released 5HT would then be oxidized by monoamine oxidase (MAO) and excreted as 5HIAA in the urine⁵. There is, however, no proof that 5 HT is liberated as such; it might be metabolized, e. g. at the binding sites, and released as 5HIAA. Evidence for the first possibility consists in the observation that incubation of rabbit platelets with reserpine in an atmosphere of nitrogen causes an increase of the amount of 5HT in the plasma⁶.

¹ A. PLETSCHER, P. A. SHORE, and B. B. BRODIE, *Science* **122**, 374 (1955); *J. Pharmacol. exper. Therap.* **116**, 84 (1956). – P. A. SHORE, A. PLETSCHER, E. G. TOMICH, R. KUNTZMAN, and B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **117**, 232 (1956). – B. B. BRODIE, P. A. SHORE, and A. PLETSCHER, *Science* **123**, 992 (1956). – M. K. PAASONEN and M. VOGT, *J. Physiol. (Lond.)* **131**, 992 (1956). – A. PLETSCHER, H. BESENDORF, and H. P. BÄCHTOLD, *Arch. exper. Path. Pharmac.* **232**, 499 (1958).
² P. A. SHORE, S. L. SILVER, and B. B. BRODIE, *Science* **122**, 284 (1955).
³ Trade name Nitoman.
⁴ A. CARLSSON, P. A. SHORE, and B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **120**, 334 (1957). – G. P. QUINN, P. A. SHORE, and B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **127**, 103 (1959).
⁵ B. B. BRODIE, A. PLETSCHER, and P. A. SHORE, *Science* **122**, 968 (1955).
⁶ A. CARLSSON, P. A. SHORE, and B. B. BRODIE, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **120**, 334 (1957).

³ A. CATSCH and DU KHUONG LÊ, *Nature* **180**, 609 (1957).
⁴ H. C. DUDLEY, *J. Lab. clin. Med.* **45**, 792 (1955).
⁵ C. H. R. GENTRY and L. G. SHERRINGTON, *Analyst* **71**, 432 (1946).
⁶ I. I. M. ELBEITH, J. F. W. McOMIE, and F. H. POLLARD, *Disc. Faraday Soc.* **7**, 183 (1949).

The decrease of the total 5HT in various tissues which is caused by reserpine and BQ can be counteracted by pretreatment of the animals with MAO inhibitors such as iproniazid^{7,8}. It is not yet decided whether the breakdown of 5HT released by reserpine and BQ is diminished by MAO inhibitors or whether the latter drugs inhibit the liberation of 5HT induced by reserpine and BQ. Injection of the Rauwolfia alkaloid raunescine causes an increase of the 5HT in the plasma of rats and rabbits after iproniazid pretreatment⁹. This probably suggests that the metabolism of released 5HT is inhibited. The origin of this 'free' 5HT remains, however, unknown.

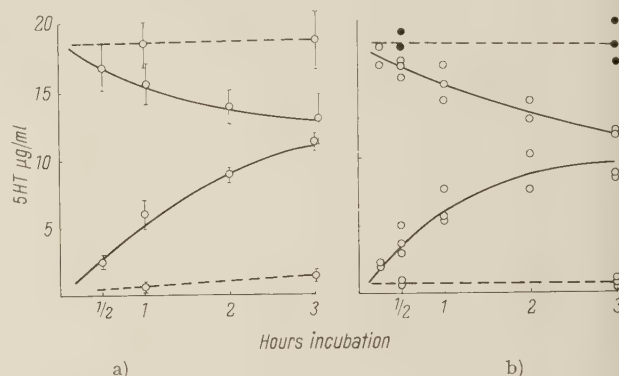
The present work was undertaken to study whether reserpine and BQ liberate 5HT as such from isolated platelets and whether the amount of free 5HT in the plasma can be increased by a combined treatment with a MAO inhibitor and reserpine or BQ, respectively.

Methods. 15 h after i. p. injection of 20 mg/kg of 1-benzyl-2-(5-methyl-3-isoxazolylcarbonyl) hydrazine HCl (BMIH)¹⁰ arterial blood was taken by means of a polyethylene cannula from heparinized rabbits in ether anesthesia, weighing 2.5 to 3.5 kg and fasted for 16 h. Untreated animals served as controls. The blood was immediately mixed with 1/9 volume of 1% disodium ethylenediamine tetraacetate in saline. After centrifuging at $200-300 \times g$ for 5 min the platelet rich part of the plasma was withdrawn and the procedure repeated once or more. 3–4 ml of plasma were incubated with reserpine, BQ or the solvents alone under gentle shaking for 30–180 min in 25 ml Erlenmeyer flasks at 37°C in room atmosphere. After centrifugation at about $1700 \times g$ for 25 min at room temperature the 5HT was measured by a spectrofluorometric method in the platelet poor plasma (supernatant) and in the platelets (sediment¹²). Reserpine was dissolved in glacial acetic acid, diluted with water to a final acetic acid concentration of not more than 0.02% and 0.025 ml of this solution added into each ml of plasma. Final concentration of reserpine: 1 µg/ml 0.05 ml. BQ was dissolved in saline and 0.05 ml of this solution was added per ml of plasma to yield a final concentration of 20 µg base/ml plasma. All the experiments were carried out in siliconized glassware.

Platelet counts were made according to FEISSLY¹³ in the phase contrast microscope. No decrease could be found in the number of platelets during incubation with reserpine or BQ indicating that the platelets were not destroyed.

Results.—(1) In the platelets of rabbits pretreated with BMIH, incubation with reserpine as well as with BQ caused a progressive decrease of the 5HT. The 5HT in the plasma increased continuously, amounting to about 45% of the total amine after 3 h. Incubation of the platelet rich plasma without any drug caused no appreciable

change of the 5HT content in either platelets or plasma. The total amount of 5HT extracted from platelets and plasma after incubation with reserpine or BQ was somewhat higher than could be expected. The reason for this finding is not yet clear. It could possibly be due to a methodical error because of different recovery rates of the amine from platelets and plasma. This has, however, no importance for the interpretation of the results (Figure).



Amounts of 5-hydroxytryptamine in platelets and platelet-free plasma after incubation *in vitro* with 1 µg/ml reserpine (a) or 20 µg/ml benzoquinolizine derivative (b). The animals were pretreated with a monoamine oxidase inhibitor of the hydrazine type (BMIH) (20 mg/kg i.p. 15 h before bleeding). The curves from above down indicate:

- no reserpine incubation, platelets;
- reserpine incubation, platelets;
- reserpine incubation, plasma;
- no reserpine incubation, plasma.

Each value represents the mean of four experiments.

Vertical lines: standard error.

The 5HT values indicated correspond to the amount of platelets and plasma, respectively, contained in 1 cm³ of platelet-rich plasma.

(2) In the platelets of controls, incubation with 1 µg/ml reserpine caused a decrease of the 5HT content to $77.0 \pm 5.0\%$ of the preincubation values after 1 h ($p > 0.05$) and to $56.6 \pm 5.4\%$ after 3 h ($p < 0.01$). In the plasma there was no significant increase of the 5HT concentration compared with controls which were incubated without reserpine ($p > 0.05$) (controls: 1 h: $3.2 \pm 1.5\%$; 3 h: $3.5 \pm 1.4\%$. Reserpine incubation: 1 h: $5.6 \pm 1.5\%$; 3 h: $5.5 \pm 2.6\%$).

Discussion.—The results show that in platelet rich plasma of rabbits pretreated with the MAO inhibitor BMIH the free 5HT in the plasma increases markedly after incubation with reserpine and BQ. The 5HT rise found in the plasma corresponds to the 5HT decrease in the platelets. This is strong evidence for the fact that reserpine as well as BQ are able to liberate 5HT as such from the platelets. The findings demonstrate furthermore that reserpine and BQ still cause liberation of 5HT if MAO is inhibited. This supports the assumption of increased free 5HT in the tissues after combined treatment with MAO inhibitors and Rauwolfia alkaloids or benzoquinolizine derivatives respectively. The question as to whether MAO inhibitors also inhibit the reserpine induced liberation of 5HT from platelets has been investigated separately¹⁴.

After incubation of platelet rich plasma from non-pretreated animals with reserpine, the 5HT in the platelets decreases without significant increase of 5HT in

⁷ Trade name Marsilid.

⁸ B. B. BRODIE, A. PLETSCHER, and P. A. SHORE, J. Pharmacol. exper. Therap. 116, 9 (1956). — A. PLETSCHER, Exper. 12, 479 (1956). — P. A. SHORE and B. B. BRODIE, Proc. Soc. exper. Biol. Med., N. Y. 99, 433 (1957).

⁹ N. T. KÄRKI and M. K. PAASONEN, The Second Scandinavian Summer Meeting of Biochemists, Pharmacologists, and Physiologists, joint Meeting with the British Biochemical Society in Turku (Finland), August 27–29, 1959.

¹⁰ MAO inhibitor with long duration of action, similar to iproniazid but 10–20 times more potent¹¹. Trade name: Marplan.

¹¹ L. O. RANDALL and R. E. BAGDON, Ann. N. Y. Acad. Sci. 80, 626 (1959).

¹² S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH, and C. T. CLARK, J. biol. Chem. 215, 337 (1955).

¹³ R. FEISSLY, Schweiz. med. Wschr. 84, 808 (1954).

¹⁴ M. K. PAASONEN and A. PLETSCHER, Exper., in press (1960).

plasma. This and the previous results indicate that blood is able to destroy endogenous 5HT through an enzyme system which can be inhibited by MAO inhibitors. This finding confirms earlier experiments which showed that human blood serum oxidizes added 5HT, an effect which is inhibited by the MAO inhibitor iproniazid¹⁵. The increase of 5HT in the plasma after incubation of platelets with reserpine in N₂ atmosphere⁶ can probably also be attributed to inhibition of this enzyme. It is not known, however, whether the breakdown of the 5HT derived from platelets takes place in the platelets or in the plasma.

M. K. PAASONEN* and A. PLETSCHER

Medizinische Abteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel, October 5, 1959.

Zusammenfassung

Nach Vorbehandlung von Kaninchen mit einem Monoaminoxidase-Hemmer des Hydrazin-Typs wurde plättchenreiches Plasma mit Reserpin und einem Benzo-chinolin-Derivat inkubiert. Im Plasma kam es dadurch zu einem Anstieg des nicht an Thrombozyten gebundenen 5HT, der dem Abfall des Amins in den Thrombozyten entsprach. Bei Kontrolltieren (ohne Monoaminoxidase-Hemmer) führte die Inkubation von plättchenreichem Plasma mit Reserpin zu keinem Anstieg des freien 5HT im Plasma, obgleich es in den Thrombozyten zu einer starken Senkung des Amins kam.

¹⁵ G. MARTIN, N. ERIKSEN, and E. P. BENDITT, *Fed. Proc.* 17, 447 (1958).

* Guest worker from the Department of Pharmacology, University of Helsinki (Finland). Supported by a grant from the Finnish Medical Society *Duodecim*.

Über die villikininartige Wirkung des Harnes

Die Darmzottenbewegung wird hormonal durch das Villikinin gesteuert, das durch sekretogene Impulse aus der Dünndarmschleimhaut freigesetzt wird^{1,2}. Die Wirkung des Villikinins verschwindet nach Ganglienblockade³.

Es wurde untersucht, ob die intravenöse Verabreichung von Menschenharn die Darmzottenbewegung beeinflusst. Die Versuche wurden an 23 Hunden nach der Methode von KOKAS und LUDÁNY durchgeführt⁴. Den Tieren wurde frischer nativer Harn von Gesunden bei nüchternem Magen intravenös verabreicht. Ferner wurde der Harn mit Norit ausgeschüttelt, zum Siedepunkt erhitzt und nach Abkühlen filtriert. Der derart aufgearbeitete Harn wurde ebenfalls intravenös verabreicht.

Sowohl der native Harn als auch der mit Norit ausgeschüttelte und zum Siedepunkt erhitzte Harn riefen ungefähr gleich starke Darmzottenbewegungen hervor. (Abbildung.) Diese dauert nach der niedrigsten Dosis 10 min, nach der höchsten Dosis länger als 30 min. Der native Harn bewirkte Blutdrucksenkung, der mit Norit ausgeschüttelte und zum Siedepunkt erhitzte Urin war

ohne Einfluss auf den Blutdruck. In seiner Wirkung ähnelt der mit Norit ausgeschüttelte und zum Siedepunkt erhitzte Harn dem Villikinin, das ebenfalls nicht an Norit absorbiert wird, thermostabil ist und den Blutdruck nicht beeinflusst.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Darmzottenbewegung nach intravenöser Applikation des Harnes durch H-Substanzen oder die Substanz P⁵ verursacht wird, da diese beiden Stoffe eine Blutdrucksenkung hervorrufen, der mit Norit ausgeschüttelte Harn jedoch den Blutdruck nicht verändert.

Ich danke Herrn Prof. LUDÁNY und Herrn Dr. GÁTI aus dem Pathophysiologischen Institut in Budapest für die Überprüfung und Bestätigung meiner Ergebnisse. Diese Forscher haben mich darauf aufmerksam gemacht, dass die Darmzottenbewegung, welche durch Villikinin sowie auch durch intravenöse Gaben von Harn ausgelöst wird, durch Hexamethonium blockiert werden kann.

A. SVATOŠ

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag (Tschechoslowakei), 7. Juli 1959.

Summary

Intravenous application of human urine to dogs has similar effects as villikinin. Noriteabsorbed, heated and filtered urine stimulates the movement of the intestinal villi but has no effect on blood pressure.

⁵ G. LUDÁNY, T. GÁTI, St. SZABO und J. HIDEG, *Arch. int. Pharmacodyn.* 118, 62 (1959).

Changes of Evoked Potentials in Lateral Geniculate Body and Visual Cortex during Repetitive Photic Stimulation in the 'Cerveau isolé' Cat¹

Following prolonged repetitive photic stimulation, the evoked potentials recorded from the visual cortex and the lateral geniculate body decrease markedly in amplitude. This phenomenon, usually referred to as 'habituation'^{2,3} has been attributed to the activity of the ascending reticular system. In an attempt to ascertain the role of the reticular formation in the process of visual habituation, we have performed experiments which are reported below.

'Cerveau isolé' cats with intercollicular transection were used. The electrocortical activity was recorded monopolarly on an inkwriter, while a CRO was used for recording the evoked potentials of the primary visual cortex and of the lateral geniculate body. The photic stimulation consisted of 1/s-flashes of white light, the intensity of which was held constant throughout the period of the experiment. Olfactory stimulation was used for producing 'dishabituation'^{2,3}. The mesencephalic reticular formation was stimulated through concentric elec-

¹ This research has been sponsored jointly by the Office of Scientific Research of the Air Research and Development Command, United States Air Force, through its European Office, under Contract No. AF 61(052)-107 and by the Rockefeller Foundation.

² R. HERNÁNDEZ-PEÓN, C. GUZMAN-FLORES, M. ALCARAZ, and A. FERNANDEZ-GUARDIOLA, *Fed. proc.* 15, 91 (1956).

³ R. HERNÁNDEZ-PEÓN, C. GUZMAN-FLORES, M. ALCARAZ, and A. FERNANDEZ-GUARDIOLA, *Acta neurol. latinoamer.* 4, 121 (1958).

¹ E. KOKAS und G. LUDÁNY, *Pflügers Arch.* 232, 293 (1933).

² E. KOKAS und G. LUDÁNY, *Pflügers Arch.* 234, 182 (1934).

³ T. GÁTI, G. LUDÁNY und A. SÁNTA, *Arch. int. Pharmacodyn.* 113, 390 (1958).

⁴ E. KOKAS und G. LUDÁNY, *Pflügers Arch.* 231, 20 (1932).

trodes with rectangular pulses 1 ms duration, 300/s, 1 to 3,5 V.

The following results were obtained:

(1) The EEG showed a typical sleep pattern at the beginning of the experiment⁴. The cortical visual responses, although occasionally concealed by the spontaneous synchronous waves, followed each flash of light and were at the beginning rather constant in amplitude. The responses of the lateral geniculate body were also constant at the beginning of the experiment. After 15–30 min of repetitive photic stimulation the cortical potentials became irregular, showed a marked reduction in amplitude, and eventually disappeared. The responses of the lateral geniculate potentials underwent the same modifications with a delay confirming previous reports⁵. When these changes occurred the EEG pattern frequently became more synchronized.

(2) When the process of 'habituation' appeared to be complete, an attempt was made to produce 'dishabituation' of the responses by means of natural stimulation of the other sensory modalities. ADRIAN's induced waves⁶ were used as a test for sensory impulses impinging upon the olfactory bulb. Whenever the olfactory stimulation produced an EEG arousal⁷ the photic-evoked potentials reappeared on both cortical and subcortical leads. However, whenever the olfactory stimulation did not elicit EEG desynchronization, the dishabituation of the visual responses was not observed. Electrical stimulation of the mesencephalic reticular system, yielding EEG arousal, reproduced the 'dishabituation' elicited by the olfactory stimulation.

It can be concluded that: (a) The changes observed in the photic-evoked potentials at the geniculate and cortical levels, during repetitive visual stimulation of the 'cerveau isolé' cat, show that the reticular substance lying caudally to the brainstem transection is not essential for the phenomenon of 'habituation'. (b) The parallelism between 'dishabituation' and EEG arousal elicited either by an olfactory stimulus or by electrical stimulation of reticular structures, actually suggests that the reticular activating system may be related to the process of 'dishabituation'.

M. MANCIA⁸, M. MEULDERS⁹,
and G. SANTIBAÑEZ-H.¹⁰

Istituto di Fisiologia dell'Università di Pisa e Centro di Neurofisiologia del CNR, Pisa (Italy), June 18, 1959.

Riassunto

La stimolazione fottica iterativa produce abitudine dei potenziali visivi nel gatto *cerveau isolé*. La stimolazione olfattoria o l'attivazione elettrica della sostanza reticolare mesencefalica provocano risveglio elettroencefalografico e dishabitudine.

⁴ F. BREMER, C. R. Soc. Biol., Paris 118, 1235 (1935).

⁵ A. CAVAGGIONI, G. GIANNELLI, and G. SANTIBAÑEZ-H., Arch. ital. Biol. 97, 266 (1959).

⁶ E. D. ADRIAN, EEG clin. Neurophysiol. 2, 377 (1950).

⁷ A. ARDUINI and G. MORUZZI, EEG clin. Neurophysiol. 5, 243 (1953).

⁸ Fellowship of the 'Ministero della Pubblica Istruzione', Italia.

⁹ Fellowship of the Italian Government. On leave from: Institut de Physiologie, Université de Louvain (Belgique).

¹⁰ Fellowship of the University of Chile, Santiago (Chile).

Analyse immunoélectrophorétique de la gonadotropine chorale humaine

L'analyse immunoélectrophorétique, capable, par sa sensibilité, de révéler l'hétérogénéité d'une fraction protéique, peut être un excellent contrôle de pureté.

L'homogénéité d'une préparation de gonadotropine chorale a été montrée par la conjonction des critères classiques: électrophorèse en veine liquide, électrophorèse de zone sur amidon, solubilité, sédimentation, diffusion¹. Il était donc particulièrement intéressant d'étudier le comportement de cette hormone, à l'immunoélectrophorèse, à l'aide d'un immunosérum spécifique.

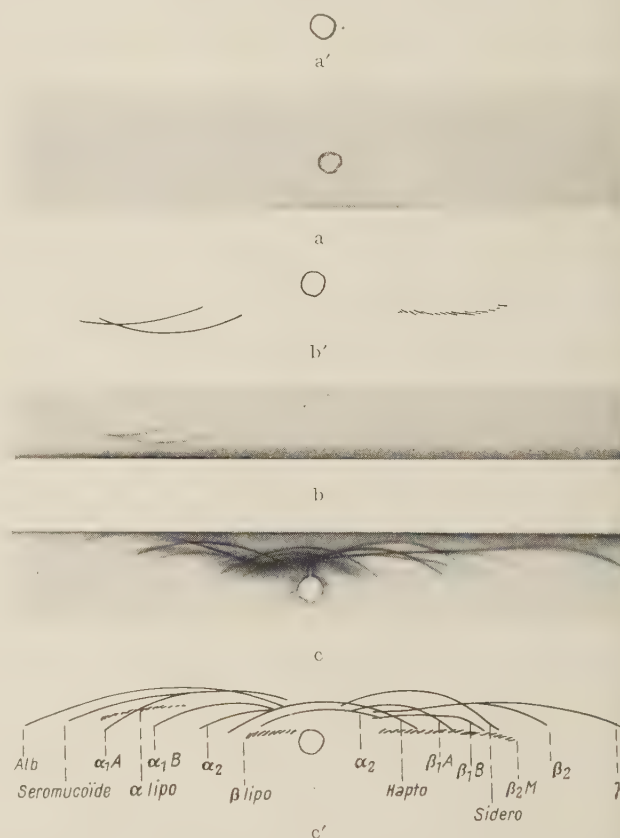


Fig. 1. Immunoélectrophorèses de gonadotropines chorales humaines contre un immunosérum anti-sérum humain

(a: hormone titrant 12000 UI/mg);

(b: hormone titrant 1500 UI/mg);

(c: témoin sérum humain normal).

(Des schémas ont été intercalés entre les clichés photographiques.)

Partie expérimentale. Les préparations de gonadotropine utilisées correspondent à différents stades de pureté: 1500 UI par mg, 6000 UI par mg, et 12000 UI par mg, activité spécifique de l'hormone pure².

Un immunosérum antigonadotropine a été préalablement préparé: une solution dans le sérum physiologique (25 mg par ml) d'une préparation hormonale impure (titrant 1500 UI par mg) était injectée par voie intraveineuse à des lapins, tous les deux jours durant 8 semaines; après trois semaines d'interruption, les injections

¹ R. GOT et R. BOURRILON, Bull. Soc. Chim. biol. (1959), sous presse.

² R. GOT, Thèse de Sciences, Paris 1959.

étaient reprises pendant 2 semaines à la même cadence; 8 à 10 jours après la dernière injection, les animaux étaient saignés.

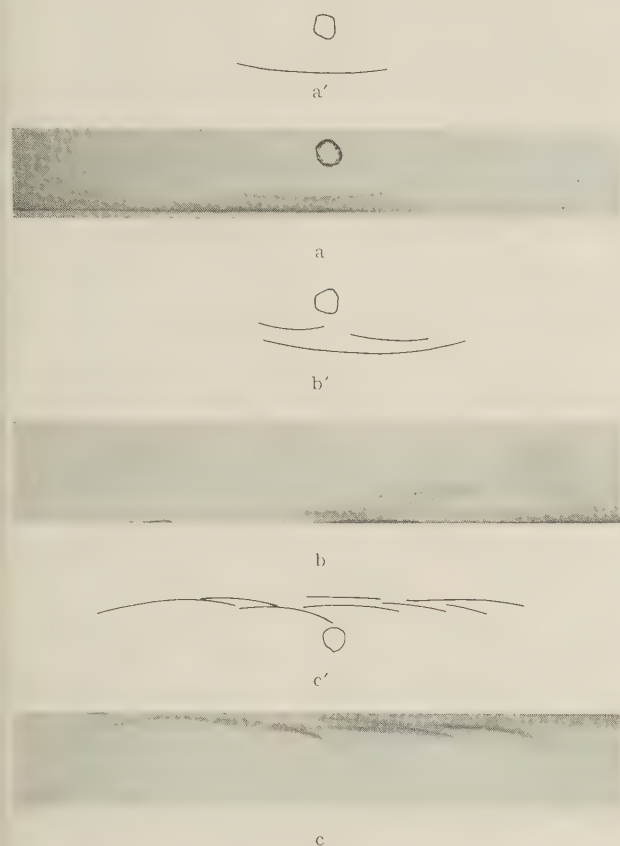


Fig. 2. Immunoelectrophorèses de gonadotropines chorales humaines contre un immunosérum antigonadotropines

(a: hormone titrant 12000 UI/mg);
(b: hormone titrant 6000 UI/mg);
(c: hormone titrant 1500 UI/mg).

Les immunoelectrophorèses ont été effectuées selon la méthode de GRABAR et WILLIAMS³ modifiée en micro-technique par SCHEIDEGGER⁴; toutefois, la longueur des fentes dans lesquelles on dépose l'immunosérum était augmentée, afin d'obtenir une meilleure séparation des lignes de précipitations: au moyen d'un appareil décrit précédemment⁵, des fentes de 6 cm étaient ainsi préparées.

Toutes les immunoelectrophorèses étaient réalisées en tampon véronal à pH 8,2.

Résultats. Cette technique permet de déterminer le nombre des constituants antigéniques présents dans l'échantillon examiné, et de les caractériser d'après leur mobilité électrophorétique et leur mobilité de diffusion (distance du sommet de la ligne de précipitation à la fente contenant l'immunosérum).

Une première série d'immunoelectrophorèses a été effectuée (Fig. 1) contre un immunosérum de cheval anti-sérum humain (sérum commercialisé par l'Institut Pasteur).

La préparation titrant 1500 UI par mg donne deux lignes de précipitation, au niveau de l'albumine et des globulines

α_1 ainsi qu'une légère traînée en β (Fig. 1 b) alors que la gonadotropine pure ne donne aucune ligne (Fig. 1 a), ce qui était prévisible puisqu'elle ne se trouve pas dans le sérum normal (la Figure 1 c est un cliché d'une immunoelectrophorèse du sérum humain normal, effectué à titre de comparaison).

Contre l'immunosérum de lapin antigonadotropine que nous avons obtenu, la préparation titrant 1500 UI par mg, ayant servi à le préparer, montre 7 à 8 lignes, de mobilités variables (Fig. 2 c). Une préparation déjà très active (6000 UI par mg) ne montre plus que 4 lignes (Fig. 2 b) détectant ainsi les impuretés de ce produit; enfin une seule ligne apparaît pour l'hormone pure (Fig. 2 a): cette ligne se situe entre les lignes des globulines α_2 et β_1 (la mobilité électrophorétique de la gonadotropine pure est à pH 8,6, de $-2,5 \times 10^{-5}$)², cependant sa courbure est moins accentuée et sa diffusion est plus rapide.

Remarquons que cette ligne caractéristique se retrouve dans les hormones impures.

De cette série d'expériences, les conclusions suivantes peuvent être tirées: d'une part, la pureté de la préparation hormonale titrant 12000 UI par mg est confirmée par une méthode d'une grande sensibilité; d'autre part, la gonadotropine chorale humaine présente des propriétés antigéniques caractéristiques qui peuvent être utilisées pour suivre les progrès d'une purification, et vérifier facilement le degré de pureté des hormones obtenues.

R. GOT, GEORGETTE LEVY et R. BOURRILLON

Laboratoire de Chimie Biologique, Faculté de Médecine, Paris, le 13 juillet 1959.

Summary

The purity of human chorionic gonadotropin showing an activity of 12,000/mg, is confirmed by immunoelectrophoretic analysis. Characteristic antigenic properties of this hormone are revealed by this method.

Ozone Production by a Corona-type Loudspeaker and its Toxic Effects in Mice¹

In previous communications², a high frequency (1-50 kc), high power (1.3 kw) corona-type loudspeaker (Ionophone³) was described as useful for studies of biological effects of noise in animals. The present report points out the fact that such speakers are also very efficient ozonizers and should not be used without adequate ventilation.

In principle, the Ionophone is a thermal sound source. The apparatus used in the present work consists of an audio signal generator, a radiofrequency oscillator, and a Vycor glass horn with a central platinum electrode and an outer electrode. By means of a step-up transformer, a radio-frequency corona is produced between the center and outer electrodes. The rf power source can be modulated by the audio signal, and the thermal energy of the corona is then modulated in the signal frequency range, 2-40 kc. Sound is produced as a result of adiabatic pressure changes which the corona produces in the air. Both

³ P. GRABAR et C. A. WILLIAMS, *Biochem. Biophys. Acta* 10, 193 (1953).

⁴ J. J. SCHEIDEGGER, *Int. Arch. Allergy* 7, 103 (1955).

⁵ G. LEVY et J. POLONOVSKI, *Bull. Soc. Chim. biol.* 40, 1293 (1958).

¹ Paper No. 2397 in the Journal Series of the Agricultural Experiment Station.

² E. ACKERMAN, A. ANTHONY, and F. ODA, *Exper.* 14, 384 (1958). – F. ODA, *Corona Type Loudspeaker* (WADC Technical Report 58-368, Wright Air Development Center, Dayton, Ohio 1958).

³ S. KLEIN, *Acoustica* 4, 77 (1954).

water and forced air cooling systems were employed to prevent overheating of the electrodes and horn.



Close up of Corona Type Loudspeaker Mounted on Roof of Reverberant Exposure Chamber

(A) Reverberant chamber; (B) Speaker assembly with hoses for water and air cooling; (C) Step-up coil circuit and matching condenser; (D) Ventilating system

The Ionophone was mounted on a small reverberant chamber ($16 \times 20 \times 12$ in.) as shown in the Figure. The exhaust fan shown on the left was added after analyses of ozone levels were completed. The noise level during exposure was 132 db (re 0.0002 dynes/cm²) in the frequency band, 2–40 kc. Single, 15 min exposures of mice to Ionophone noise were employed.

The first tests consisted of subjecting mice singly or in groups of 15 to Ionophone noise for 10 to 15 min. In all instances the mice died during the course of exposure, or within a few hours. During these studies, considerable ozone odor could be detected in the reverberant chamber as well as in the laboratory which housed the apparatus. Following these tests, there was also a noticeable increase in complaints of headaches and throat irritation among laboratory personnel. In order to verify that the ozone, and not intense noise, was the toxic factor involved, the Ionophone was permitted to run for 10 min and then turned off. Fifteen mice were brought into the laboratory and placed into the ozonized atmosphere of the exposure chamber without subjecting the mice to any noise stimulation. All of the mice again died within a short time after introduction into the chamber. This was repeated on several occasions and in all cases mice died showing the same symptomatology that was evidenced in the earlier tests with noise stimulation.

Three stages of ozone intoxication were discernible in these mice: (a) a stage of hyperexcitation, characterized by restlessness, leaping of mice within the chamber and some fighting; (b) a stage of depression, which occurred within 15 min after exposure, wherein the mice became inactive and showed signs of dyspnea, and (c) a stage where mice exhibited extreme dyspnea, uncoordinated movements (usually followed by partial paralysis of the hind legs), coma, and death. Mice which survived for several hours showed severe mucous discharge from the nose and mouth. At autopsy, all mice showed very marked hyperemia and hemorrhage of the respiratory tract associated with severe pulmonary emphysema.

Ozone concentrations were measured in the reverberant chamber and in the laboratory using the method recommended by BOELTER *et al.*⁴; as a check, measures were also made following the procedure outlined by BIRDSALL *et al.*⁵. Both methods involve the oxidation of KI to I₂ by the ozone and the subsequent titration of free I₂ with Na₂S₂O₃. All of the values obtained within the exposure chamber (10 min running time of the Ionophone) were several hundred-fold the lethal concentrations reported for animals or humans⁶. The values ranged from 500 to 4100 ppm (parts per million) of ozone in the exposure chamber. In the laboratory, outside the chamber, the ozone level was about 3–8 ppm after the Ionophone was operated for 10–15 min.

By simply using forced exhaust ventilation (7 in. rotary fan, 1700 rpm), piped through a window to the outside, the ozone level within the chamber and laboratory was reduced below the limit detectable by odor, or measurable by the iodometric techniques employed (< 0.1 ppm). Three dozen mice which were subjected to Ionophone noise stimulation (with ventilation) for 17 h a week over a period of 2–1/2 weeks showed no symptoms of ozone intoxication or evidence of respiratory pathology.

Some authors list the minimum allowable concentration of ozone for humans as near the level at which ozone can be detected by odor (0.05–0.1 ppm)⁶. The toxic limit (throat irritation, headaches) is thought to be about 1 ppm for several hours exposure⁷. The lethal limit is not specified exactly for man, but for animals is thought to be about 15 ppm for several hours exposure⁸. In an excellent review of the ozone literature, THORP recommends that exposures to ozone concentrations in excess of 1 ppm should be considered as potentially hazardous to health⁹.

In recent years, high fidelity, low power, corona-type speakers have been advertized as excellent, very-high frequency tweeters. In view of the fact that such tweeters may also be excellent ozonizers, one should caution against using these in poorly ventilated places, especially if ozone odor is detectable.

A. ANTHONY, S. BABCOCK, and F. ODA

Biophysics Laboratories, Department of Zoology and Entomology and Department of Physics, The Pennsylvania State University, University Park (Pennsylvania), July 29, 1959.

Résumé

L'ionophone est un émetteur sonique et ultra-sonique qui utilise la particularité qu'ont les gaz d'être ionisés sous l'effet d'une tension électrique très élevée et de haute fréquence. Ce générateur est aussi un ozoniseur efficace et il est nécessaire de ne l'employer qu'avec une ventilation appropriée.

⁴ E. D. BOELTER, G. L. PUTNAM, and E. I. LASH, *Analyt. Chem.* 22, 1533 (1950).

⁵ C. M. BIRDSALL, A. C. JENKINS and E. SPADINGER, *Analyt. Chem.* 24, 662 (1952).

⁶ S. WILSKA, *Acta chem. scand.* 5, 1359 (1951).

⁷ C. E. THORP, *Chem. Eng. News* 19, 686 (1941). – C. E. THORP, *Ind. Med. Surg.* 19, 45 (1950).

⁸ A. C. GIESE and E. CHRISTENSEN, *Physiol. Zool.* 27, 101 (1954).

⁹ C. E. THORP, *Bibliography of Ozone Technology*, vol. 2. *Physical and Pharmacological Properties* (Armour Research Found., Illinois Inst. Tech., Chicago, Illinois 1955).

The Behavior of Copper Complex Forming Hydroxyphenazine in Normal and Leukemic Mice

Biological properties of chemical substances extracted from *Pseudomonas aeruginosa* have been under constant investigation since 1888¹. Of interest is a fraction of *Pseudomonas aeruginosa* culture extractions that forms characteristic fibers if brought in contact with traces of copper². This fraction was identified by Moos and Rowen³ as α -hydroxyphenazine, with tentative molecular weight⁴ of 846.35 and ratio of copper to hydroxyphenazine (HP)⁵ approximately 1:4. Studies concerning localization effects of these fibers in tissues of normal and leukemic mice are continuing, since these could be involved in molecular formation of tumors, and tumor-like strata. Liver and kidney contain maximum activity when animals are injected with Cu⁶⁴; however, similar studies in leukemic mice, to our knowledge, do not exist in the literature. To date, data have been obtained concerning changes in mice given Cu⁶⁴ + hydroxyphenazine, and it is the purpose herein to summarize these studies.

Materials and Methods. Attempts were made to bring hydroxyphenazine into physiologically compatible solution from α -hydroxyphenazine prepared synthetically^{6,7} by the Reaction Products Company of Painesville, Ohio, since yields from bacterial cultures were insufficient. Hydroxyphenazine in mineral oil allowed administration in amounts up to 10 mg/ml for use in tracer experiments and toxicity studies, and phenazine precipitated from EtOH was also used for toxicity studies. Amounts up to 1.0 ml of mineral oil containing 10 mg of hydroxyphenazine had no toxic effects on animals injected subcutaneously. Intravenous injections of saline-phenazine solutions were tolerated with any amount given to mice weighing 25–35 g. Cu⁶⁴ (Abbott Laboratories; half-life 12.8 h⁸), was employed for tracer studies after finding that 0.1 mg of Cu citrate (pH 7.0, buffered) was not lethal for mice. Cu⁶⁴ citrate activity was approximately 1–2 mc/ml at time of arrival and the solution was diluted with 0.036% sodium citrate to one-tenth this value, giving 0.2 mg Cu/ml with an activity of 100–200 μ c/ml. Not over 0.5 ml (50–100 μ c) was used for injection. Tracer experiments were performed on groups of 6–8 month old Carworth Farms normal (CFW) and leukemic (AKR) mice subdivided and treated as follows: (a) Cu⁶⁴ injected intramuscularly (tail); (b) Cu⁶⁴ injected intravenously (tail); (c) Cu⁶⁴ injected intramuscularly, and 5.0 mg hydroxyphenazine in 0.5 ml oil given subcutaneously; (d) Cu⁶⁴ injected intravenously, and hydroxyphenazine in oil given subcutaneously.

Mice were sacrificed 1 h after injections of Cu⁶⁴, or of the Cu⁶⁴ + hydroxyphenazine, and the various organs removed, weighed, and evaporated to dryness in 10 ml of 90% formic acid over a steam bath. Dried organs were resuspended in 10 ml formic acid, and 1 ml aliquots of

each suspension (in triplicate) was counted in a Nancy-Wood well counter, and the counts corrected for decay time, organ weight, and total animal weight.

Two long term survival studies on AKR mice (7–8-months old) were done to determine the effects of subcutaneous injections of Cu or HP, and Cu + HP. Leukemic mice in these studies were divided into four groups containing 10 animals each and injected as follows: (a) Copper citrate (0.1 mg Cu) subcutaneously; (b) Copper + hydroxyphenazine (0.1 mg Cu and 5.0 mg HP) subcutaneously; (c) Hydroxyphenazine (5.0 mg HP) subcutaneously; (d) Controls injected subcutaneously with sodium citrate (0.5 ml, 0.036%).

In the first survival study they were injected on the 2nd, 16th, 36th, 54th, and 126th day after arrival. In the second study they were injected on the 5th, 19th, 33rd, and 56th day after arrival. The animals were weighed weekly and the deviations in average weights of each animal group expressed as % change. Wright's smears were made for differential blood studies (tail-veins) on the 2nd, 20th, 36th, 54th, and 97th days after respective injections with Cu, Cu + HP, HP, and sodium citrate. Differential counts obtained during the duration (97 days) of survival and weight experiments were tested by Student's 't' test for significant differences.

Result.—Livers of all intramuscularly injected mice, and kidneys of all intravenously injected (Cu⁶⁴ or Cu⁶⁴ + HP) mice contained highest activity, and these organs were considered as having maximum (100%) activity. Smallest amount of Cu⁶⁴ was always found in brain; stomach and duodenum-jejunum were relatively active; urine always contained large amounts of active material. Variation in some organs can be detected, and is attributed to the various diffusion rates from the site injected. Cu⁶⁴ is excreted to a considerable extent within 1 h after intravenous injection. In contrast, subcutaneous injection of hydroxyphenazine in oil (1–20 h before injecting Cu⁶⁴) does not cause marked changes in organ distribution of Cu⁶⁴ activity.

Normal and leukemic mice injected intramuscularly with Cu⁶⁴, and immediately injected with hydroxyphenazine subcutaneously exhibit no significant difference in organ activities; the sole exception being lung tissue. Intramuscular injection of Cu⁶⁴ alone gave no significant difference in organ distribution, spleen being the exception in this series, instead of lung. However, quantitative comparisons between Cu⁶⁴ injected alone, and Cu⁶⁴ + α -hydroxyphenazine into leukemic mice, shows greater activity in spleen, lungs, and heart of leukemic mice receiving Cu⁶⁴ + hydroxyphenazine. Both survival experiments gave good agreement, with the sole exception of the Cu + hydroxyphenazine treated mice. The short survival period of leukemic mice receiving Cu + hydroxyphenazine in the first survival study, and longer survival of mice in the second study receiving similar treatment, cannot be explained at present. Survival patterns of hydroxyphenazine and control (sodium citrate) injected mice gave no differences in the action of hydroxyphenazine or sodium citrate. Copper injections alone were of benefit, since lethality for both experiments was considerably lower than in mice receiving other treatment.

Leukemic mice bled on the 2nd, 20th, 36th, 54th, and 97th days following subcutaneous injections of Cu alone, Cu + hydroxyphenazine, hydroxyphenazine, and sodium citrate (control) showed no regular trend or pattern by 't' test over 97 days of treatment. Although Cu + HP and HP alone exerted more marked effect upon stimulation of PMN production than did Cu alone, or sodium

¹ C. BOUCHARD, C. R. Acad. Sci., Paris 108, 713 (1889). – R. EMERICH and O. LOW, Zbl. Bakt. 26, 237 (1899).

² W. S. Moos, J. Bact. 62, 767 (1951).

³ W. S. Moos and J. W. ROWEN, Arch. Biochem. Biophys. 43, 88 (1953).

⁴ Acknowledgement is made to: W. C. ALFORD, Analytical Chemist, National Institutes of Health, Bethesda, Md., for the molecular weight studies.

⁵ α -hydroxyphenazine is referred to in the Text and Tables as HP.

⁶ H. McILWAIN, J. chem. Soc. 1937, 1704.

⁷ H. ADKINS, Org. Synth. 26, 86 (1946).

⁸ J. MATTAUCH, Nuclear Physics Tables (Interscience Publ., New York 1946).

citrate, this could be due to chance. Lymphocyte production appeared depressed with Cu, Cu + HP, and HP in contrast to sodium citrate, but this was not significant. No significant tendency appeared for all the injected groups, even when compared to uninjected leukemic controls.

Injection of Cu⁶⁴ into normal and leukemic mice by various routes, alone, or in combination with α -hydroxyphenazine, allowed us to evaluate the effects of HP and Cu on normal or leukemic mice. α -hydroxyphenazine was non-lethal in doses over 10 mg when injected into mice. Cu⁶⁴ in combination with α -hydroxyphenazine gave two-fold increases of activity in spleen, lung, and heart of leukemic mice. Such results were not obtained with normal mice receiving the combined injections, or in leukemic mice injected with Cu⁶⁴ alone. The means whereby copper affects survival times when combined with hydroxyphenazine is not yet clear, since the blood picture is not significantly altered. Although survival time was prolonged in leukemic mice given copper alone, real depression or recovery from leukemic status could not be achieved by Cu + HP or α -hydroxyphenazine alone.

Fractionation by JACOBS⁹ of *Pseudomonas aeruginosa* yielded a polysaccharide capable of inducing hemorrhage and necrosis of Sarcoma 37 of tumor-bearing mice. This effect was not induced by α -hydroxyphenazine in our normal or leukemic mice.

We are indebted to Mr. M. QUARLES and Mr. W. HENDERSON, Department of Radiology, University of Illinois, College of Medicine, for technical assistance.

W. S. MOOS and H. C. MASON*

Department of Radiology, College of Medicine, University of Illinois and Illinois State Psychopathic Institute, May 12, 1959.

Zusammenfassung

Die Reaktion und die Ablagerungsstellen von Hydroxyphenazin und Kupfer wurden in gesunden und leukämischen Mäusen untersucht.

* Present address: Systems Management Office, Space Medicine Branch, Boeing Airplane Company, Seattle (Wash.).

⁹ F. A. JACOBS, Cancer Res. 10, 227 (1950).

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

THEORIA

Zum physiologischen Potenzbegriff

(am Beispiel der Herzautomatie)

Vergleichend physiologische Untersuchungen über die Aktivität der Venenherzen der Chiroptera¹⁻³, Helixherzen⁴, embryonalen Hühnchenherzen⁵, aktivpulsierenden Armschirmhautgefässen der Cephalopoden^{6,7}, sowie entsprechende Untersuchungen meines Schülers HUGGEL⁸ an embryonalen Fischherzen, verfolgten unter anderem die nähere Bestimmung der Gefäß- bzw. Herzpotenzen aus ihren Entwicklungsmöglichkeiten und ihrem Anpassungsvermögen. Mit der Erweiterung des experimentellen Erfahrungsbereichs schien es mir geboten, die gebräuchlichen Einzelbegriffe wie «Herzpotenz», «Herzautomatie» inhaltlich zu überprüfen und sie gegebenenfalls durch Umbildung und Differenzierung auf den gegenwärtigen Stand der Forschung zu bringen.

In der Überzeugung, dass die Arbeit am Begriffsapparat mit der Empirie Schritt halten sollte, bestärkte mich der 1937 in den Acta Biotheoretica erschienene, ausserordentlich anregende Aufsatz von RAVEN, *Der Potenzbegriff in der Entwicklungsmechanik*⁹. Darin verfolgt RAVEN das Ziel, den entwicklungsphysiologischen Potenzbegriff, wie er ursprünglich von DRIESCH in die «Entwicklungsmechanik» eingeführt worden ist, den «Bedürfnissen des Augenblicks» anzupassen, überzeugt, dass die Umbildung des Begriffes «keineswegs beendet» sei.

Die Frage, ob eine weitere Auflösung einen physiologischen Potenzbegriff auf späterer Entwicklungsstufe der Forschung entbehrlich machen wird, braucht uns im

Augenblick, wo er noch ein fester Bestandteil unseres Begriffsapparates ist, nicht zu bedrängen. Wenn wir auch – wohl mit den meisten experimentell Arbeitenden – der Auffassung sind, dass geläufige physiologische Begriffe wie «Reaktivität», «Spontaneität», «Automatiepotenz» lediglich Ausdruck sind für zur Zeit noch unübersichtbare «Faktoren-Konstellationen», so meinen wir doch, dass eine Begriffsweiterbildung der aktuellen Faktorenanalyse in allen Gebieten der Physiologie nach Möglichkeit parallel zu laufen oder wenigstens von Zeit zu Zeit «nachzuziehen» habe¹⁰.

RAVEN selber hat bekanntlich nur den entwicklungsphysiologischen Potenzbegriff, die sogenannte «Differenzierungspotenz», untersuchen wollen und dabei klar gemacht, dass dieselbe nicht bloss als die Summe von Möglichkeiten des Keimmaterials aufzufassen sei, sondern als zusammengesetzt aus zwei Grundfähigkeiten des Substrates: 1. in geeignetem Milieu «spontan» bestimmte Differenzierungen hervorzubringen, 2. auf gewisse spezifische «Induktionswirkungen» mit bestimmt gerichteten Differenzierungen zu reagieren. Weiter, dass diese Entwicklungsfähigkeiten jeweils von ganz bestimmter Stärke sind, so dass die gesamte Differenzierungspotenz als eine «Stufenleiter von Differenzierungsfähigkeiten» aufgefasst werden kann, bei der Reaktionsfähigkeiten und Differenzierungstendenzen fließend ineinander übergehen. RAVEN kommt dabei zur offenbar fundamentalen Einsicht, dass auch jede entwicklungsphysiologische Teilpotenz stets aus Reaktionsvermögen auf induzierende Reize und aus Eigentendenzen des Keimmaterials oder aus «passiver» und «aktiver» Potenz besteht, die somit unvermittelt ineinander übergehen. In Abhängigkeit von ihrer Intensität verschiebt sich zum Beispiel die Differenzierungspotenz auf der Stufenleiter «nach unten», wenn sie schwächer geworden und bei Unterschreiten der «Schwelle» in den Bereich der blossen Reaktionsfähigkeiten «herabsinkt», oder «nach oben», wenn sie potenziert die «Schwelle» über-

¹⁰ Was hier für unser Spezialgebiet gefordert wird, gilt natürlich auch für alle anderen naturwissenschaftlichen Disziplinen und ist nur durch die Schaffung einer vergleichenden Terminologie, einer *Terminologia Comparata*, zu leisten.

¹ H. MISLIN, Helv. physiol. Acta 5, C 3 (1947).

² H. MISLIN, Exper. 10, 28 (1948).

³ H. MISLIN, Helv. physiol. Acta 17, C 27 (1959).

⁴ H. MISLIN, Rev. suisse Zool. 51, 351 (1944).

⁵ H. MISLIN, Verh. schweiz. naturf. Ges. 129, 153 (1948).

⁶ H. MISLIN und M. KAUFMANN, Rev. suisse Zool. 55, 267 (1948).

⁷ H. MISLIN, Exper. 6, 467 (1950).

⁸ H. J. HUGGEL, Z. vgl. Physiol. 42, 63 (1959).

⁹ CHR. P. RAVEN, Acta biotheoretica 4, 56 (1937).

schreitend ihre Tendenz manifestieren kann. Wir sehen am von RAVEN entwickelten Beispiel, dem, wie wir meinen, allgemein physiologische Bedeutung zukommt, ein Prinzipielles: Der an sich einheitliche physiologische Potenzbegriff erweist sich als aus zwei Teilaspekten zusammengesetzt und damit als ein in sich gegliederter *Doppelbegriff*. Wir kommen im Zusammenhang mit der Besprechung der hier besonders interessierenden «Herz-Automatipotenz» auf diesen singulären Sachverhalt zurück.

Zunächst betrachten wir die korrespondierenden Verhältnisse in der allgemeinen Physiologie. HESS hat in einer theoretisch und biologisch aufschlussreichen Abhandlung: *Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems*¹¹ Begriffe wie «periphere Autonomie» und «autonome Potenz» eingeführt und darauf hingewiesen, dass die physiologische Potenz über eine ausserordentlich starke «Vitalität» verfüge und schon im peripheren Einzelement «zäh und verwurzelt» sei. Ferner, dass die «autonome Potenz» visceraler kontraktiler Funktionselemente in ihrer Bereitschaft zu rhythmischen Aktionen und in Abhängigkeit von Innen- und Aussenbedingungen selber wieder einem autonomen Wechsel unterworfen ist. Die Funktionsbereitschaft vegetativer Organe besitze keine konstante Verhaltensweise, sondern sei durch eine auffallende Inkonsistenz ihrer Reaktivität gekennzeichnet. So zeigt beispielsweise ein entsprechendes Muskelpräparat zuweilen trotz scheinbar optimalen Versuchsbedingungen keinerlei spezifische Leistung. Später aber nimmt dasselbe Präparat ohne feststellbare Ursache seine vorübergehend latent gewordene automatische Tätigkeit «spontan» wieder auf.

Die von HESS beschriebene «autonome Potenz», so folgern wir jetzt, ist ebenfalls zusammengesetzt aus Reaktivität und Spontaneität oder Eigentendenz. Noch deutlicher werden diese Verhältnisse am Beispiel des von uns untersuchten aktiven Gefässpulses bei den Chiropteren. Die isolierten aktivpulsierenden Flughautvenen stellen ihre Tätigkeit in der adäquaten Nährlösung oft für Stunden und Tage vollständig ein und sind dann meistens weder durch natürliche noch durch künstliche Reize wieder anzuregen. Eine autonome Tonusänderung kann aber eine erhöhte Pulsbereitschaft induzieren und damit die Autorhythmizität der Muskelzellen in der Venenwand wieder herbeiführen, oder aber der aktive Gefässpuls ist durch völlig unspezifische Reize schlagartig auszulösen.

Das Auftreten von phasischen Tonuschwankungen und damit offenbar zusammenhängenden rhythmischen Kontraktionen, wie sie die Venenherzen zeigen, hat auch MONNIER¹²⁻¹⁴ in systematischen Experimenten an überlebenden Rinderarterien registriert. Der ursächliche Zusammenhang beider so verschiedenen Gefässaktivitäten, dürfte wohl in der allgemeinen Automatipotenz des kontraktilen Apparates zu suchen sein. Allmählicher Tonusanstieg oder -abfall ist als Ausdruck für die blosse Gefässreaktivität, anhaltende Pulsrhythmik als Ausdruck für die spezifische Gefässstendenz oder Spontaneität aufzufassen. Charakteristisch ist, dass die eine Tätigkeit in die andere fließend übergeht und wir es mit einer «Stufenleiter der Automatipotenz» zu tun haben: Tonuschwankungen und Spontanrhythmik sind gekoppelte Vorgänge, und die Präponderanz der einen oder anderen Aktivitätsform scheint im besonderen von der Intensität der Pulsstendenz, das heisst der Stärke der autorhythmischen Potenz der Herzzellen, abhängig zu sein.

Aufschlussreich für die Variabilität der «Herzpotenz» im allgemeinen und im Hinblick auf eine Stufenleiter dieser speziellen ontogenetischen Leistungspotenz sind ältere Transplantationsversuche bei Amphibienlarven. Wurden nämlich Herzanlagen von Anuren auf spätem Gastrulastadium entnommen und in adäquate Nährlösung explantiert, so bildete sich pulsierendes Gewebe, bei dem eine weitere Formbildung unterblieb. Explantierte man in anderen Versuchen, wie sie BURROW¹⁵ durchführte, präsumptives Herzkammergewebe – also ein in Richtung auf motorische Leistung sich differenzierendes Gewebe –, so verlor dasselbe seine Pulsfähigkeit viel früher als entsprechendes Vorhofgewebe: Die «Potenz zu automatischer Pulsation» geht offenbar dem präsumptiven Kammergewebe schon relativ frühzeitig verloren.

Hierzu passen auch die neueren Ligaturversuche am embryonalen Fischherz von HUGGEL⁸ und die neueren Aktionsstromregistrierungen des embryonalen Hühnchenherzens durch MEDA und FERRONI¹⁶. Die Autoren zeigen, dass sich ursprünglich automatisches embryonales Herzgewebe schon auf sehr frühem Ontogenese-Stadium in Richtung der Leistungsstruktur differenziert. Die *in-vivo*-Ableitungen der Membranpotentiale vom Embryonalherz ergeben eine sehr frühe Differenzierung in «Schrittmachernfasern» und «Ventrikelfasern»: Membranpotentiale aus dem Schrittmachergebiet (9-Somitenstadium) zeigen typische Präpotentiale, wie sie auch für den adulten Sinus venosus signifikant sind, während Potentiale aus dem präsumptiven Kammergebiet in ihren elektrischen Eigenschaften mit der künftigen Kammerregion übereinstimmen. Potentialregistrierungen von FÄNGE, PERSSON und THESLEFF¹⁷ aus Gewebekulturen autorhythmischer Herzmuskelzellen vom Hühnchen weisen die Potenz zur Bildung von Präpotentialen bei allen spontanschlagenden Muskelzellen nach, auch bei denjenigen, die sich später zu Ventrikelfasern differenzieren. Voraussetzung dazu ist nur, dass es sich um ein Herzmaterial handelt, das aus Embryonen stammt, die jünger als 192 h sind.

Man hat diesen Experimenten zu entnehmen, dass die Schrittmacherpotenzen jeweils dann erscheinen oder wiedererscheinen, wenn man Material aus dem embryonalen Herzschauch im «latent-potenten» Zustand entnimmt und *in vitro* kultiviert. Erst wenn das erwähnte kritische Altersstadium überschritten wird, treten keine Präpotentiale mehr auf. Der Vergleich dieser *in-vivo*- und *in-vitro*-Experimente führt uns zu einem besseren Verständnis für das, was HESS «die zähe Verwurzelung der autonomen Potenz» genannt hat: Die ursprüngliche Automatipotenz der präsumptiven Ventrikelregion geht mit dem Prozess der späteren Differenzierung zum Arbeitsmuskel nicht einfach verloren, sondern sie sinkt in die Latenz ab und kann unter bestimmten Bedingungen, durch entsprechende Aktivatoren wieder geweckt werden.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von GRODZINSKI¹⁸ über die latent-automatischen Eigenschaften des präsumptiven Bulbus arteriosus bei der Forelle zu erwähnen und die Ergebnisse der Schule von v. SKRAMLIK¹⁹ über die Weckung der latenten Automatie in derselben Region beim adulten Fischherz. Ferner Versuche von DUBUISSON²⁰ am Limulusherz, dessen «neurogene Automatie» nach Abtragung aller die Herzbewegung koordinierenden Ganglien von einer nachträglich er-

¹⁵ M. T. BURROWS, Münch. med. Wschr. 2, 1473 (1912).

¹⁶ E. MEDA und A. FERRONI, Exper. 15, 427 (1959).

¹⁷ R. FÄNGE, H. PERSSON und S. THESLEFF, Acta physiol. scand. 38, 173 (1957).

¹⁸ Z. GRODZINSKI, Zool. pol. 6, 187 (1953).

¹⁹ E. v. SKRAMLIK, Ergebnisse der Biologie 11, 91 (1935).

²⁰ M. DUBUISSON, Arch. int. Physiol. 33, 217 (1931).

¹¹ W. R. HESS, *Die Organisation des vegetativen Nervensystems* (Benno Schwabe, Basel 1948).

¹² M. MONNIER, Helv. physiol. Acta 1, C 78 (1943).

¹³ M. MONNIER, Helv. physiol. Acta 1, 249 (1943).

¹⁴ M. MONNIER, Helv. physiol. Acta 2, 279 (1944).

wachenden «myogenen Automatie» abgelöst wird, die als primitive peristaltische Herzbewegung erscheint.

Hierher gehören auch zahlreiche Versuche mit den Stannius-Ligaturen, die zum Nachweis der Hierarchisierung und Subordination der definitiven Herzautomatiezentren bei den verschiedenen Poikilothermen durchgeführt wurden, wie auch die Experimente zur Weckung der ubiquitären Herzautomatie durch Dehnungsreize am Molluskenherzen und an den peripheren Blutgefässen der Cephalopoden. Wir konnten zeigen, dass ein Helixherzfragment von 1 mm Kantenlänge in der adäquaten Nährlösung spontan pulsieren kann, ohne dass die Herzmuskelfasern künstlich gedehnt werden müssen, dass also auch in diesem Falle die «passive Potenz» von sich aus in die «aktive Potenz» übergehen kann. Bei den Tintenfischgefässen, die unter Kontrolle des Viszerallobus stehen, finden wir nach Ausschalten der Innervation spontan einsetzende rhythmische Gefässaktivität von stark erhöhter Eigenfrequenz.

Es erinnert dies an das Aalherz²¹ mit seiner reinen Vagusinnervation, bei dem nach Nervendurchtrennung die Herzfrequenz entsprechend hoher Eigenfrequenz ebenfalls um das Mehrfache ansteigt. Die Befunde sprechen für eine dauernde nervöse Unterdrückung der autochthonen Automatiepotenz, bzw. für deren Latenzzustand.

Mit BETHE²² sind wir der Auffassung, dass die Automatie eine Grundeigenschaft der lebenden Substanz ist und dass es lediglich von den Objekteigenschaften und den Bedingungen abhängt, unter denen zum Beispiel ein Herzorgan steht, ob die Automatiepotenz zu rhythmischen Bewegungen führt, bzw. geweckt wird. «Spontane Rhythmen» sind somit *potentia* immer vorhanden. Jede Steigerung der Erregbarkeit führt schliesslich einmal zum aktiven Pulsieren. Aber es braucht eine geringere Energiezufuhr, um isolierte Vorhöfe der Amphibienherzen zum Pulsieren zu bringen als den Ventrikel oder gar den Bulbus arteriosus. Von dem Faktum aus, dass die Automatie – wie gesagt – *potentia* immer präsent ist, lässt sich auch der *Ruhezustand* als eine energieverzehrende Dauerkontraktion verstehen, die *Bewegung* aber als ein teilweises Nachlassen derselben, was sich im Wechsel von Erschlaffung und erneuter Kontraktion zeigt. Verhältnisse, die in Relation mit unserem Doppelbegriff weiter zu prüfen sind.

Knüpfen wir aber nochmals beim Phänomen der Potenzdifferenzierung im Schrittmachergebiet, das heisst in eine Zone potenziert dominanter Automatie und in eine solche depotenzierter, latenter Automatie an. Wir gehen dabei aus von der embryonalen Automatiedifferenzierung, wie sie HUGGEL an den Fischherzen beschrieben hat. Nach einer präautomatischen Phase des frühembryonalen Herzschlauchs lassen sich bei der primären embryonalen Automatie typische Differenzierungsstadien mit fließenden Übergängen unterscheiden:

1. *Die ubiquitäre Automatie*. Sie ist charakterisiert durch das Auftreten einer Pulsbildungszone mit initialer, peristaltoider und arteriell gerichteter Pulswelle in der mittleren Herzregion und damit zusammenhängend die Ausbildung eines ersten venös-arteriellen Automatiegradienten. Ein noch einheitliches veno-arterielles Automatiegebiet ist während dieses Stadiums sowohl auf der venösen als auch auf der arteriellen Seite von einer präautomatischen Zone begrenzt. Durch einerseits stetige Rückverlagerung der Pulsbildungszone in venöser Richtung

und andererseits progressive Ausbreitung der aktiven Pulswelle bis ans arterielle Herzende wird im folgenden Stadium der ganze embryonale Herzschlauch automatisiert. Es können dann bereits zwei Automatiezonen mit ihren eigenen Automatiegradienten unterschieden werden, die von HUGGEL als venöse und arterielle Automatiezone bestimmt worden sind. Die Schrittmachereigenschaften dieses Stadiums sind auf der venösen Seite schon deutlich entwickelt, und es fällt besonders auf, dass dieser potenzierten Automatie des präsumptiven Sinus-venosus-Gebietes ein partieller, aber sehr ausgesprochener Automatieabfall am Ende der venösen Automatiezone parallel läuft und durch die relative Steilheit des venösen Automatiegradienten charakterisiert ist. Potenzierung des Schrittmachers und Depotenzierung der Automatie des venös-arteriellen Übergangsbereiches scheinen kausal verknüpft. Diese Verhältnisse treten in der nun folgenden Differenzierungsphase der embryonalen Herzautomatie besonders deutlich hervor.

2. *Die lokalisierte Embryonal-Automatie*. Sie ist eindeutig gekennzeichnet durch die Herausbildung mehrerer scharf getrennter Automatiegradienten, die sich über den ganzen Herzschlauch verteilen. Zwischen den einzelnen Automatiegradienten liegen Orte mit erhöhter Herz-Eigenfrequenz, die subordinierten embryonalen Automatiezentren. Zwischen ihnen liegen jeweils Zonen geringerer Automatiepotenz, bzw. verstärkter Latenz. Je deutlicher die Potenzierung eines Automatiezentrums in Erscheinung tritt, desto stärker ist auch die Depotenzierung, bzw. der Automatieverlust im anschliessenden Funktionsgebiet.

Wir stossen damit auf eine *Automatie-Regel* embryonaler und adulter Herzorgane: Die Potenzierung eines Automatiegebietes oder die Verstärkung der Automatie-Dominanz ist stets mit der Depotenzierung eines direkt benachbarten Gebietes von ausgesprochener Automatie-Latenz gekoppelt. Auf der Stufenleiter der Automatie-Potenz scheint die jeweilige Dominanz ihren Energiezustrom aus der korrelierten Latenz zu erhalten. Eine Arbeitshypothese, die in der Zukunft sowohl elektrophysiologisch wie energetisch zu überprüfen sein wird.

In diesem Zusammenhang scheinen uns unter anderem die elektrophysiologischen Untersuchungen von ARVANITAKI, BOZLER, BRADY, GOLDENBERG, ROTHBERGER, HECHT und im besonderen von WEIDMANN über den Potentialverlauf im Schrittmachergewebe von fundamentaler Bedeutung zu sein. WEIDMANN²³ bespricht in seiner Monographie über die Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser das Automatieproblem und die einschlägigen Ergebnisse der erwähnten Autoren. Danach ergibt sich, dass die Werte des Schwellenpotentials für die «natürliche Erregung» und für die «künstliche Erregung» nur geringfügig divergieren, und dass sich bei der natürlichen Erregung die Membranen, der von WEIDMANN näher untersuchten isolierten Purkinje-Fasern von Säugern, automatisch bis in die Gegend des labilen Gleichgewichts depolarisieren; ein Vorgang, der das «Ausklinken» der natürlichen Erregungswelle (Präpotential) bedingt. Ferner scheint das regelmässige Auftreten eines charakteristischen Potentialverlaufs für den Sitz des eigentlichen Schrittmachers typisch zu sein: Ein konkaves Kurvenstück beginnt nach WEIDMANN vor der elektrischen Systole und leitet allmählich in die ansteigende Phase des Aktionspotentials über. Nach diesen Untersuchungen ist es für die Gewebe der Erregungsbildung kennzeichnend, dass sie ein Bindeglied darstellen zwischen elektrischer *Ruhe* und elektri-

²¹ E. V. SKRAMLIK, in W. WUNDER, *Physiologie der Süsswasserfische Mitteleuropas* (Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1936), p. 211.

²² A. BETHE, *Allgemeine Physiologie* (Springer-Verlag, Berlin 1952), p. 283.

²³ S. WEIDMANN, *Elektrophysiologie der Herzmuskelfasern* (H. Huber, Bern 1956).

schers *Aktivität* und dass ihre Membranen sich von selbst allmählich an ein labiles Gleichgewicht heranbringen. Wohl dürften erst weitere elektrophysiologische Untersuchungen der potentiellen Schrittmachereigenschaften für unsere spezielle Begriffsbildung, bzw. für eine noch weitere Differenzierung grössere Bedeutung gewinnen, doch sollte hier das aktuellste und zukunftsweisendste Forschungsgebiet der Herzautomatiepotenz bereits mit einbezogen werden.

Wir fassen zusammen: Der physiologische Begriff der Automatiepotenz geht, wie wir sahen, nicht einfach auf im Begriff der Pulsstendenz oder Automatiefähigkeit. Es empfiehlt sich deshalb, diese Herzpotenz *sui generis* begrifflich neu und differenzierter zu fassen. Die Automatiepotenz ist aus zwei ursächlich verknüpften Tätigkeitsformen zusammengesetzt:

1. sie manifestiert sich und wird dominant = Automatie-Dominanz und
2. sie bleibt unter der «Automatie-Potenzschwelle» latent = Automatie-Latenz.

Beide Potenzzustände gehen fließend ineinander über, indem in einem latent-potenten Aktionsfeld Aktivatoren die Automatiebereitschaft potenzieren und so zur Dominanz bringen oder Inhibitoren sie in die Latenz treten lassen. Die Potenz-Dominanz einer Phase tritt in der folgenden in die Potenz-Latenz zurück. Die Potenzierung eines Automatiegebietes und die damit gekoppelte Depotenzierung der Automatie im Nachbargebiet hängen zweifellos mit einem Automatiegradienten zusammen, der seinerseits auf einen physikalisch-chemischen Prozess zurückzuführen sein wird; jedoch auch für einen solchen muss eine Reaktionsnorm Voraussetzung sein, die durch das Erbgefüge bestimmt wird. Die Reaktionsnorm aber zeigt sich offenbar am gesetzmässigsten in der sogenannten «Stufenleiter der Automatiepotenz», bzw. in der hier dargestellten «Herzautomatie-Regel». Der von uns vorgeschlagene Doppelbegriff «Automatie-Dominanz-Automatie-Latenz» will nicht mehr sein als ein revidierter physiologischer Begriff auf dem Wege zu seiner weiteren Auflösung.

H. MISLIN

Zoologisches Institut der Universität Mainz, 26. August 1959.

Summary

Based on the literature and the author's own research on general and comparative heart physiology, the term of 'Automaty-Potentiality' is discussed and differentiated. A double term 'Automaty-Dominance/Automaty-Latence' is proposed as serviceable.

PRAEMIA

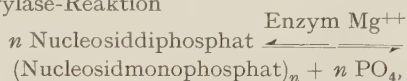
Nobelpreise 1959 für Medizin, Chemie und Physik

Die Verleihung des diesjährigen Nobelpreises für Medizin und Physiologie an Prof. Dr. med. S. OCHOA und Prof. Dr. med. A. KORNBERG erfolgte in Würdigung ihrer Erfolge bei der Aufklärung der Biosynthese der Nucleinsäuren.

Severo Ochoa

1904 in Spanien geboren, arbeitete unter anderem in Heidelberg (bei Meyerhof), dann in England, und ging 1940 nach den USA. Nach 2 Jahren in St. Louis (Mo.), wechselte er zur New York University, College of Medicine über, wo er 1946 Professor der Pharmakologie als Nachfolger von O. LOEWI wurde. 1954 wurde er dort Professor der Biochemie in Nachfolge von I. GREENWALD. Aus seiner

Hand stammt der erste eindeutige Beweis der ATP-Ausbeute bei der Endoxydation der Brenztraubensäure. Später wandte er sich Fragen der Carboxylierung zu (zum Beispiel Isocitronensäure-Dehydrogenase – Oxalbernsteinsäure-Decarboxylase, Propionat-Umwandlung in Bernsteinsäure), und arbeitete gemeinsam mit seinem jetzigen Mitpreisträger KORNBERG an der Aufklärung der malic enzyme-Reaktion und an der Kristallisation dieses Enzyms. Er entdeckte das (von ihm kristallisierte) condensing enzyme, das die Zitronensäuresynthese aus Oxalacetat und Acetyl-Coenzym A katalysiert. Mit allen diesen Arbeiten stand er stets schon im Mittelpunkt aktuellster biochemischer Forschung. Durch seine bewundernswerten Fähigkeit zu Kombination und Deutung experimenteller Befunde erkannte er Anfang 1955 die Polynucleotid-Phosphorylase-Reaktion



die zur enzymatischen Synthese von Polynucleotiden aus den Nucleosiddiphosphaten führt. Erfolgreiche Reinigung des Enzyms aus Mikroorganismen, vielfältige Beweise des Reaktionsmechanismus, und Aufklärung der Struktur der Reaktionsprodukte machen heute die *in vitro*-Synthese von Polyribonucleotiden der unterschiedlichsten Struktur möglich. Die Verfügbarkeit synthetischer Polynucleotide, die als Ribonucleinsäure-Analoga anzusehen sind, gab neue, tiefere Einblicke in das chemische und physikochemische Verhalten von RNS-Molekülen.

A. Kornberg

1918 in New York geboren, arbeitete von 1942–1952 in den National Institutes of Health, Bethesda (Md.), ging dann als Professor der Mikrobiologie an die Washington University, St. Louis (Mo.), und ist seit diesem Jahr Professor der Biochemie an der Stanford University, Stanford (Cal.). Seine biochemischen Forschungen begannen mit Untersuchungen an Cytochrom c und führten bald zur Bearbeitung von Diphosphopyridinnucleotid und Triphosphopyridinnucleotid, den beiden Coenzymen der Dehydrogenasen. Analytisches Verhalten, Abbau im Stoffwechsel und insbesondere enzymatische Synthese wurden von ihm aufgeklärt. Auch die Biosynthese von Flavinadenindinnucleotid wurde von ihm erstmals erreicht. Daneben liefen Studien über Enzyme, wie zum Beispiel malic enzyme (siehe oben) und Isocitronensäure-Dehydrogenase. Später wandte er sich der Biosynthese von Fetten und Phosphatiden, der Biosynthese von Pyrimidinen, und der Biosynthese von Nucleinsäure-Vorstufen zu; so fand er unter anderem das 5-Phosphoribosyl-pyrophosphat als Phosphatdonator für den Aufbau von Nucleotiden. Studien über die verschiedenen Stufen des Thymidineinbaues in Desoxyribonucleinsäure führten ihn schliesslich zur Entdeckung der enzymatischen *in vitro*-Synthese von Polydesoxyribonucleotiden, und zur eingehenden Beschreibung dieser DNS-Synthese-Reaktion, die sich der von OCHOA entdeckten RNS-Synthese gleichwertig an die Seite stellt, obwohl der Reaktionsmechanismus hier ein grundlegend anderer ist (Ausgangssubstanz sind die Desoxynucleosid-triphosphate).

Durch die Arbeiten von OCHOA und KORNBERG ist die Frage der Biosynthese der Nucleinsäuren in weitem Umfange geklärt, und das Gebiet viel weiter gefördert worden, als es bis jetzt bei der Untersuchung der Proteinbiosynthese gelungen ist. Vielleicht aber bietet sich jetzt, bei hinreichender Kenntnis der Nucleinsäurebildung in der lebenden Zelle, nun leichter ein Weg, auch die Proteinsynthese weiter aufzuklären. Denn zweifellos erfolgt vom genetischen Material der Zelle, der Desoxyribonucleinsäure, eine Informationsübertragung an das Cytoplasma,

höchstwahrscheinlich an Ribonucleinsäure, die dann wiederum die Proteinsynthese steuert. So führen die Arbeiten der diesjährigen Nobelpreisträger an die Schwelle eines der grossen Geheimnisse des Lebensvorganges, der Vererbung und der identischen Reduplikation der Zellbestandteile.

G. SIEBERT

Jaroslav Heyrovský

Am 20. Dezember 1890 in Prag als Sohn des Professors für römisches Recht, Leopold H., geboren, studierte JAROSLAV HEYROVSKÝ an der Karls-Universität und in London. 1920 zum Dozenten für physikalische Chemie in Prag ernannt, begann er mit Untersuchungen an der Quecksilbertropfelektrode. Diese Arbeiten erwiesen sich als so interessant und erfolgreich, dass es 1952 zur Gründung eines «Polarographischen Institutes der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften» kam, dessen Leiter Prof. HEYROVSKÝ ist.

In zweifacher Hinsicht hat die Tropfelektrode Bedeutung gewonnen. Die eine Anwendung liegt auf praktisch-analytischem Gebiet und beruht auf folgendem: Bringt man die Tropfelektrode in der Lösung eines reduzierbaren Stoffes unter und legt an die Tropfelektrode eine elektrische Spannung an, die zur Reduktion dieses Stoffes ausreicht, dann fliesst ein Strom, dessen Stärke proportional der Konzentration des reduzierbaren Stoffes ist. Die Stromstärke ist durch die Zahl der Molekeln oder Ionen dieses Stoffes, die durch Diffusion an die Elektrodenoberfläche gelangen können, bedingt, und diese Zahl ist proportional der Konzentration. So einfach dieses Grundprinzip ist, so hat es doch vieler Arbeiten bedurft, um es praktisch anwendbar zu machen. Diese Arbeiten betreffen einerseits das Ausfindigmachen geeigneter chemischer Vorbereitung der jeweiligen Analysenlösung, andererseits die Konstruktion von Apparaten. Die Entwicklung ist noch in vollem Gange, wobei das Bestreben dahin geht, Störungen, die besonders bei der Untersuchung sehr kleiner Konzentrationen auftreten, auszuschalten. Dabei treten neuerdings Wechselspannungsmethoden in den Vordergrund.

Das zweite Anwendungsgebiet der Polarographie liegt in der Erforschung des Mechanismus der elektrochemischen Vorgänge, die an der Elektrode stattfinden. Der Vorteil der Quecksilbertropfelektrode liegt hierbei darin, dass sich eine stets frische, saubere Elektrodenoberfläche bildet, was bei der Verwendung von Elektroden aus festem Metall nicht der Fall ist. Freilich ist bei der Tropfelektrode die Auswertung der Ergebnisse dadurch kompliziert, dass sich die Grösse der Elektrodenoberfläche dauernd ändert. Es hat daher viel mathematischen Scharfsinnes bedurft, um die notwendigen Beziehungen zu formulieren. Auch hierin ist die wesentlichste Arbeit in Prag unter der Leitung von Prof. HEYROVSKÝ durchgeführt worden.

Inzwischen hat die Polarographie eine weltweite Verbreitung gefunden und wird sowohl in industriellen Betrieben – vornehmlich für Spurenanalysen – als auch in wissenschaftlichen Laboratorien angewandt. Alle auf diesem Gebiet Arbeitenden werden es begrüßen, dass der diesjährige Nobelpreis für Chemie Herrn Professor HEYROVSKÝ zuerkannt worden ist.

M. V. STACKELBERG

in Anerkennung ihrer Entdeckung des Antiprotons zugesprochen.

Emilio Segrè

wurde am 1. Februar 1905 in Tivoli (Italien) geboren. Er studierte an der Universität in Rom, wo er 1928 die Würde eines Doktors der Physik erlangte. Auch in den folgenden Jahren setzte er seine wissenschaftliche Tätigkeit mit Unterbrüchen an der Römer Universität fort. Er gehörte dort der ausserordentlich produktiven Forschergruppe um ENRICO FERMI (Nobelpreisträger 1938) an, der unter anderem die Erzeugung vieler Radioisotope durch Neutronenbestrahlung gelang. 1936 wurde SEGRÈ als Professor an die Universität von Palermo berufen. Zwei Jahre später verliess er gleichzeitig mit einer Reihe anderer italienischer Wissenschaftler seine Heimat und fand an der Universität von Kalifornien in Berkeley Aufnahme. Während des Krieges arbeitete er in Los Alamos. Zusammen mit SEABORG und McMILLA (Nobelpreis 1951) entdeckte er die Elemente Technetium, Astatium und Plutonium. Seit 1946 ist SEGRÈ Professor in Berkeley.

Owen Chamberlain

wurde 1920 in San Francisco geboren. Nach seinen Studien am Dartmouth College (New Hampshire) und in Chicago promovierte er 1949 zum Doktor der Physik. Seit 1948 ist CHAMBERLAIN in Berkeley tätig, wo er 1958 zum Professor ernannt wurde.

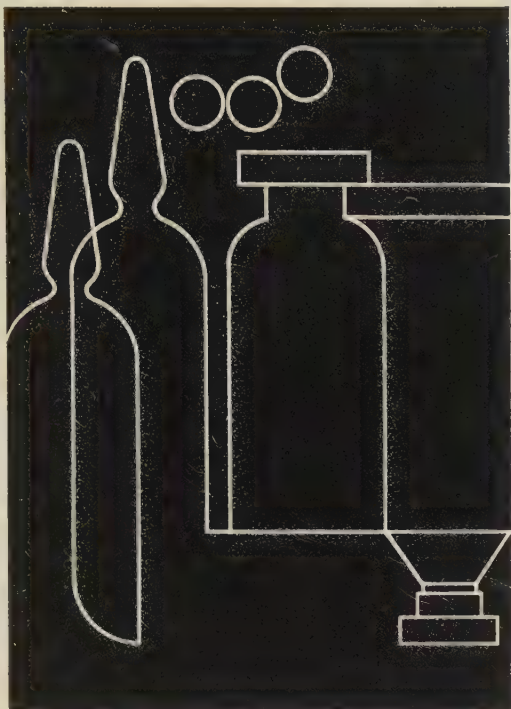
Die Entdeckung des Antiprotons hat eine lange Vorgeschichte. P. A. M. DIRAC (Nobelpreis 1933) entwickelte 1928 eine relativistisch-quantenmechanische Theorie des Elektrons, nach der nebst dem negativ geladenen Elektron ein mechanisch identisches, aber positives Teilchen existieren sollte. Vier Jahre später wurde von C. D. ANDERSON (Nobelpreis 1936) dieses Antiteilchen in der Höhenstrahlung entdeckt. Die Erweiterung der Diracschen Theorie auf das Proton drängte die Existenz des Antiteilchens zum Proton auf. Es gelang jedoch nicht, das Antiproton in der Höhenstrahlung zu identifizieren, da es sicher nur selten auftritt. An die Paarerzeugung von Protonen im Laboratorium war vorerst nicht zu denken, da kein Beschleuniger die dazu nötige Teilchenenergie von über 4 GeV ($= 4 \cdot 10^9 \text{ eV}$) lieferte.

Erst im Frühling 1955 mit der Vollendung des gigantischen Proton-Synchrotrons (Bevatron) in Berkeley war dieses Energiegebiet erschlossen. Schon ein halbes Jahr später gelang es einer Forschergruppe, an der SEGRÈ und CHAMBERLAIN führend beteiligt waren, Antiprotonen in einem 10^5 mal intensiveren Strahl von negativen π -Mesonen nachzuweisen. Die Identifikation der Antiprotonen beruhte auf der Bestimmung der Ladung und der Teilchenmasse, die durch gleichzeitige Messung von Impuls und Geschwindigkeit der negativen Teilchen bewerkstelligt wurde.

Das Antiproton ist wie das positive Elektron (Positron) ein stabiles Elementarteilchen, das allerdings mit einem Proton sehr rasch zerstrahlt. Reine Antimaterie ist also durchaus stabil und existenzfähig. Auf Grund dieser Erkenntnis ist es denkbar, dass ganze Sternsysteme existieren, die aus Antimaterie aufgebaut sind. Der Nachweis solcher Systeme scheint jedoch fast unmöglich zu sein, da sich Antimaterie spektroskopisch gleich wie unsere Materie verhalten muss. Jedenfalls aber eröffnet die Entdeckung des Antiprotons weitreichende physikalische und kosmologische Perspektiven.

H. R. STRIEBEL

Der diesjährige Nobelpreis für Physik wurde den beiden Kernphysikern EMILIO SEGRÈ und OWEN CHAMBERLAIN



**Die pharmazeutischen
Spezialitäten SANDOZ
geniessen
das Vertrauen
der Ärzte
in der ganzen Welt**



SANDOZ A.G., Basel

Vor kurzem ist erschienen:

Prof. Dr. ADOLF PORTMANN, Basel

Einführung in die vergleichende Morphologie der Wirbeltiere

Zweite überarbeitete und erweiterte Auflage. 338 Seiten mit 268 Abbildungen. Leinen Fr. 32.–

Die Entwicklungslehre ist die Grundlage alles biologischen Denkens um den Menschen. Wir sind ein Glied des Lebendigen. Aber diese Aussage bleibt ein leeres Wort, wenn sie nicht durch die Einsicht in die Vielfalt unserer Beziehungen zum tierischen Leben mit Gehalten erfüllt wird.

Die vergleichende Morphologie ist eines der Fundamente dieser Einsicht. Man kann z. B. das Herz in seinen Leistungen als Motor des Kreislaufs noch so genau erforschen – diese Kenntnisse ergeben kein umfassendes Verständnis, solange nicht das allmähliche Werden dieses Organs im erdgeschichtlichen Entwicklungsprozess der Wirbeltiere mit in die Darstellung einbezogen wird –, dieses Werden, das von Fischgestalten über frühe Landwesen und primitive Säuger zur menschlichen Lebensform geführt hat. Erst das Wissen um die Gesamtheit der Wirbeltiere gibt ein Verständnis dafür, warum das Herz gerade dort liegt, wo wir es vorfinden. Die technische Erforschung der Leistung verlangt die Ergänzung durch die Formengeschichte der Wirbeltiere.

Das Erscheinen einer kurzgefassten Darstellung der Wirbeltiermorphologie aus prominenter Feder, eines Überblicks, der das Wesentliche aus einem riesigen Material heraushebt, ist seinerzeit aufs lebhafteste begrüsst worden. Denn erst ein solches Buch schafft ja die Voraussetzungen, die eine wirklich kritische Beurteilung der verschiedenen Entwicklungstheorien erlauben.

Die zweite Auflage des Werkes bleibt dem seinerzeit gesteckten Ziel treu, nämlich die wichtigsten Ergebnisse und besonderen Fragestellungen der Wirbeltiermorphologie in prägnanter Form darzustellen und das Verständnis für Formenzusammenhänge zu wecken. Die Fortschritte, die in jüngster Zeit auf dem Gebiet der Hirnforschung oder in der Kenntnis der fossilen Wirbeltiere gemacht worden sind, haben in manchen Kapiteln zu einer weitgehenden Umarbeitung geführt, die sich auch auf das Abbildungsmaterial erstreckt. Den Abschluss des Buches bildet ein Kapitel über die äussere Erscheinung der Wirbeltiere. Der Verfasser arbeitet seit Jahren an einer umfassenden Morphologie der Erscheinung, welche auch für unsere allgemeine Auffassung von der organischen Gestalt grundlegend sein soll. Die Resultate dieser Gestaltforschung geben der neuen Ausgabe dieses Werkes ein ganz besonderes Gepräge und führen mitten in die Auseinandersetzung um das Verständnis der lebendigen Gestalten. •

Die Klarheit der Darstellung, ihre Beschränkung auf die prinzipiellen Linien, die Hervorhebung aktueller Fragestellungen und nicht zuletzt die geschickt schematisierten Abbildungen machen das Portmannsche Lehrbuch zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel für Studenten der biologischen Disziplinen, für Anthropologen, Lehrer wissenschaftlicher Richtung wie auch biologisch interessierte Ärzte.

Aus einer der ersten Besprechungen:

«Es gibt meines Wissens im deutschen Schrifttum kein zweites Buch, das ein so schwieriges und umfangreiches Gebiet wie gerade die vergleichende Morphologie der Wirbeltiere in derart souveräner Weise meistert. Die Darstellung ist bei aller Knappheit präzise und doch flüssig. Die in einer überaus glücklichen Technik gebrachten Abbildungen erläutern den Text sehr einprägsam.»

Prof. Dr. med. F. Tischendorf, Anatomisches Institut der Universität Köln

BENNO SCHWABE & CO · VERLAG · BASEL/STUTTGART

TABLE DES DISCIPLINES - FACHREGISTER - INDICE ALFABETICO PER MATERIE - CLASSIFIED INDEX OF SUBJECT-MATTER

Mathématiques et Astronomie - Mathematik und Astronomie - Matematica e Astronomia - Mathe- matics and Astronomy

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

ŠTUKOVSKY, R., Ein Nomogramm zur Kombination mehrerer
Ergebniswahrscheinlichkeiten (Pro Experimentis), 79.

Informations - Informationen - Informazioni - Notes¹

BIERI, H., Neue Extremalprobleme über konvexe Rotations-
körper (Cogitationes), 203.

Physique - Physik - Fisica - Physics

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

ELPHIMOFF-FELKIN, IRÈNE, Conformational Control of Bond
Migration in the D-Homo Rearrangement of 17-Hydroxy-20-
Keto Steroids (Disputandum), 447.

GASSER, M., BILGER, H., HOFMANN, K.-D., und MIESCHER, K.,
Spektraler FarbinTEGRATOR, B 52.

HIRT, R., und BERCHTOLD, R., Biophysikalische Studien mit
synthetischem Lezithin, 373.

MAEHLY, A. C., and LEGALLAIS, V., Apparatus for Spectro-
photometric Microtitration Application to the Titration of
Deuterohemin (Pro Laboratorio), 198.

KRAKAU, C. E. T., On the Decrement Function of an Action
Potential in a Volume Conductor, 352.

VERZÁR, F., The Discovery of Atmospheric Condensation
Nuclei by Paul-Jean Coulier in 1875 (Experientia Maiorum),
362.

Informations - Informationen - Informazioni - Notes¹

AMIARD, G., Sur le dédoublement par entraînement. La notion
de sursaturation «rémanente» (Studiorum progressus), 38.

FOX, S. W., HARADA, KAORU, and VEGOTSKY, A., Thermal
Polymerization of Amino Acids and a Theory of Biochemical
Origins (Theoria), 81.

GRUNDLAND, I., Origines de la vie (Theoria), 239.

WENDLER, N. L., TAUB, D., and FIRESTONE, R., Conformational
Control of Bond Migration in the D-Homo Rearrangement
of 17-Hydroxy-20-Keto Steroids (Cogitationes), 237.

SEGRÈ, E., und CHAMBERLAIN, O., Nobelpreis für Physik 1959,
487.

Géologie, Minéralogie et Cristallographie (Géo- graphie) - Geologie, Mineralogie und Kristallo- graphie (Geographie) - Geologia, Mineralogia e Cristallografia (Geografia) - Geology, Mineralogy, and Crystallography (Geography)

Articles généraux - Übersichtsreferate
Articoli riassuntivi - Surveys

MENARD, H. W., Geology of the Pacific Sea Floor, 205.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Congressus, 200.

DEUTSCH, S., und LONGINELLI, A., Age des halos pléochroïques
de quelques granites tertiaires de la Toscane, 8.

DEUTSCH, S., NIGGLI, E., et PICCIOTTO, E., Etude préliminaire
des Halos Pléochroïques de quelques Roches métamorphiques
et éruptives du St-Gothard, 214.

Chimie et Chimie physique - Chemie und physi- kalische Chemie - Chimica e Chimico-Fisica - Chemistry and Physical Chemistry

Articles généraux - Übersichtsreferate
Articoli riassuntivi - Surveys

WENKERT, E., Alkaloid Biosynthesis, 165.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

ARNOLD, Z., A Simple Synthesis of Nicotinic Aldehyde, 415.

ASCHHEIM, E., Ion Adsorption and Excitation II, 440.

BAGLIONI, C., Two New Pteridinic Pigments in *Drosophila*

melanogaster, 465.

BIRCH, A. J., NASIPURI, D., and SMITH, H., Reduction of
Monobenzenoid Compounds by Metal-Ammonia-Alcohol

Systems, 126.

BOLCATO, V., and LEGGIERO, G., Probable Mechanism of the
Oxidation of Acetate to Glycolate by the Way of the Glycol-

aldehyde, 388.

BRINTZINGER, H., FALLAB, S., und ERLNMEYER, H., Zur

Metallspezifität der Hexokinase, 96.

COSSANO, BARBARA J., and SIVA SANKAR, D. V., 'Active Am-

monia', 186.

DENSS, R., Alkylierung von 1,2-Diaryl-3,5-dioxo-pyrazolidi-

nea mit Alkoholen und Raney-Nickel, 95.

GARATTINI, S., JORI, A., PALMA, V., and TESSARI, L., On the

Hypoglycemizing Effect of Metahexamide, 384.

GELLERMAN, JOANNE L., and SCHLENK, H., Column Chromato-

graphy of Lipides: Odd-Numbered Straight-Chain Fatty

Acids of Menhaden Oil, 387.

GIOVANELLA, B., MANNI, C., and MORICCA, G., Turbidimetric

Detection of Decamethonium, 393.

GOT, R., LEVY, GEORGETTE, et BOURRILLON, R., Analyse im-

munoelectrophorétique de la gonadotropine chorale hu-

maine, 480.

VON HAHN, H. P., Catalase Activity in the Regenerating Tail

Tip of *Xenopus* Larvae and the Effect of 3-Amino-1,2,4-

triazole, 379.

HANUMANTHA-RAO, K., Histochemistry of Mehlis' Gland and

Egg-Shell Formation in the Liver Fluke *Fasciola hepatica* L.,

464.

HOFER, P., LINDE, H., und MEYER, K., Konstitution des Cino-

bufagins, 297.

HOFMANN, A., und TROXLER, F., Identifizierung von Psilocin,

101.

JANDA, I., und SCHROLL, E., Über Quecksilberspuren in Gra-

phiten, 125.

KRAMPTZ, G., und ALBERSMEYER, W., Über die Trennung von

Phenol-Derivaten an Ionenaustauscherharzen, 375.

LEANDRI, G., and SPINELLI, D., The Reaction of Arylthionyl-

hydrazines with Sodium, 9.

LEMPERT, K., und LEMPERT-SRÉTER, MAGDA, Über die Orien-

tierung bei der Kondensation von Benzil mit monosubsti-

tuieren Guanidinen, 412.

LÜHRS, W., BACIGALUPO, G., KADENBACH, B. und HEISE, E.,

Der Einfluss von Chlorpromazin auf die oxydative Phos-

phorylierung von Tumormitochondrien, 376.

MOOS, W. S., and MASON, H. C., The Behavior of Copper

Complex Forming Hydroxyphenazine in Normal and Leu-

kemic Mice, 483.

NEUSS, N., and CONE, NANCY J., Alkaloids of Apocynaceae IV.

Dregamine, a new Alkaloid from *Voacanga dregei* E. M., 414.

¹ Seules les informations les plus importantes sont indiquées. - Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. - Si riportano soltanto le informazioni più importanti. - Only the most important notes are cited.

- PAASONEN, M. K., and PLETSCHER, A., Increase of Free 5-Hydroxytryptamine in Blood Plasma by Reserpine and a Benzoquinolizine Derivative, 477.
- PISTORIUS, C. W. F. T., High Pressure Preparation and Structure of Crystalline Nickelous Carbonate, 328.
- RENNER, U., and PRINS, D. A., Voacanga-Alkaloide III. Voacristin: Identität mit Voacangarin und Abbau zu Iboxygain und Ibogain, 456.
- STEWART, R., Atom Transfer Mechanisms in Oxidation Processes (Studiorum Progressus), 401.
- SUTTON, D. A., and MARASAS, L. W., Urinary Excretion of Aluminium after Administration in Chelated Forms, 476.
- SZARA, S., and AXELROD, J., Hydroxylation and N-demethylation of N,N-dimethyltryptamine, 216.
- SZENDEY, G. L., Gallen und Gallensäuren. Papierchromatographische Untersuchungen (Studiorum Progressus), 278.
- THESING J., und FESTAG, W., Synthese des Flavopereirins, 127.
- VOGLER, K., LANZ, P., and LERGIER, W., Synthesis of a Decapeptide from the Polymyxin Series, 334.
- WIESNER, K., BICKELHAUPT, F., and RABIN, D. R., Rigorous Proof of an Allylic Rearrangement in the Pyro-Isopyro Change in Delphinine, 93.
- WILLEMS, J., Über die Entstehung von Orientierungen in Nylon 6 durch Kontakt mit der Spaltfläche von KCl, 175.

Informations – Informationen – Informazioni – Notes¹

HEYROVSKÝ, J., Nobelpreis für Chemie 1959, 488.

Zoologie, Botanique et Microbiologie - Zoologie, Botanik und Mikrobiologie - Zoologia, Botanica e Microbiologia - Zoology, Botany, and Microbiology

Articles généraux — Übersichtsreferate Articoli riassuntivi — Surveys

- GRASSÉ, P. P., et NOIROT, CH., L'évolution de la symbiose chez les Isoptères, 365.
- GUMMERT, F., The Factor Time in the Growth of Living Substances, 1.
- LANDAUER, W., The Phenocopy Concept: Illusion or Reality? 409.
- LINDER, A., und SCHWARZENBACH, F. H., Die Anwendung statistischer Methoden bei der Entwicklung eines Keimungstests mit Pilzsporen und Blütenstaubkörnern, 85.
- NORD, F. F., and SCHUBERT, W. J., Lignin and the Formation of Wood, 245.
- PERLMANN, P., Immunochemical Analysis of the Surface of the Sea Urchin Egg, — an Approach to the Study of Fertilization, 41.

Brèves communications — Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni — Brief Reports

- BOL, A. C. ANGELA, A Consummatory Situation. The Effect of Eggs on the Sexual Behaviour of the Male Three-Spined Stickleback (*Gasterosteus aculeatus* L.), 115.
- ANTHONY, A., Endocrine Control of Sexual Behavior in Mammals, 325.
- BARNES, H., and BARNES, MARGARET, Oscillatory Respiration in *Balanus amphitrite* Darwin, 438.
- BARNETT, J. A., The Coexistence of Haploidy and Diploidy in Yeasts, 99.
- BAUMANN-GRACE, JOYCE B., and TOMCSIK, J., Fixation of Certain Heterogenous Antigenic Substances on Bacterial Cells and Endospores, 305.
- BENASSI, C. A., COLOMBO, G., and PERETTI, G., Free Amino Acids of the Hemolymph of *Anacridium aegyptium* L. (Orthoptera), 457.
- BHUIYAN, N. I., and SHAFIQ, S. A., Gastrulation in the Housefly, *Musca vicina*, Macquart, 226.
- BOCCACCI, M., and BETTINI, S., Toxicity of Benzenethiol and its Derivatives on *Musca domestica* (DDT-Resistant Strain) and on *Periplaneta americana*, 19.
- BRAHMA, S. K., Determination of the Influence of Size in the Differentiation of an Isolate, 353.

- CARVALHO FERREIRA, P., MARINI-BETTOLO, G. B., and SCHMUTZ, J., Guatambuine, an Alkaloid of *Aspidosperma longepetiolatum* Kuhlman, 179.
- ERISMANN, K., und SCHOPFER, W. H., Untersuchungen über die Biosynthese der Vitamine der Folsäuregruppe bei grünen Pflanzen, 459.
- FREY-WYSSLING, A., und SZARKOWSKI, J. W., Über die Aktivität der Tyrosinase in Tabaksamen, 462.
- GÄUMANN, E., Rauschzustände nach Pilzgenuss (Informationes), 363.
- GEIGY, R., und STRIEBEL, H., Embryonalentwicklung der Termiten *Kaloterme flavicollis*, 474.
- GRIFFITHS, I. The Embryonic Origin of the Intrinsic Limb Musculature in Amphibia, Salientia, 150.
- HAUSCHTECK, ELISABETH, Über die Zytologie der Parthenogenese und der Geschlechtsbestimmung bei der Gallmücke *Oligarces paradoxus* Mein., 260.
- HOENIGSBERG, H. F., KOREF, SANTIBANEZ, S., and SIRONI, G. P., Intraspecific Sexual Preferences in *Drosophila prosaltans* Duda and in *Drosophila equinoxialis* Dobzhansky, 223.
- IKUSHIMA, NOBUSHIGÉ, The Formation of Two Independent Notochords in an Explant Taken from the Dorsal Blastoporal Area of an Early Gastrula, 475.
- KERN, H., Untersuchungen an saponinhaltigen Homogenaten, 105.
- KIORTSIS, V., UEHLINGER, V., et DROIN, A., Étude quantitative de la régénération caudale, avec ou sans moëlle épinière, chez la larve de Salamandre, 311.
- KUMAR, VIRENDRA, Karotype in two Himalayan species of *Polygonatum*, 419.
- LAL, M. B., Occurrence of a Pigment Layer in *Gastrothylax crumenifer* (Creplin, 1847), 176.
- LALLIER, R., Végétativisation de l'œuf de l'oursin par la Phénazone, 228.
- LOCKER, A., Temperatur als wesentlicher Parameter für die Grössenabhängigkeit von Lebensvorgängen, 100.
- MARTIN, P. G., Temperature-Induced Reversal of Dominance of Variegation in 'Ornamental Kale', 34.
- MASTER, R. W. P., Organic Acid and Carbohydrate Metabolism in *Nopalea cochinellifera*, 30.
- MASTER, R. W. P., Amino Acids in *Nopalea cochinellifera*, 29.
- METUZALS, J., Hypothalamic Nerve Fibres in the pars tuberalis and Pia-arachnoid Tissue of the Cat and their Degeneration Pattern after a Lesion in the Hypothalamus, 36.
- MOUSCHEN-DAHMEN, J., and M., Chromosomes Deficiencies Induced with Myleran, 310.
- MUIR, C., DE KOCK, L. L., DE KOCK, P. C., and INKSON, R. H. E., The Effect of Age on the Responses of Animal and Plant Tissues to Metabolic Inhibitors, 355.
- NEIPP, L., KUNZ, W., et MEIER, R., Relations du «métabolisme respiratoire» des bactéries et du type de bactériophage avec l'activité de substances antiphages, 258.
- NEUMANN, D., Farbmusterumschlag auf der Moluskenchale, 178.
- NUBOER, J. F. W., Optically Aimed Ear Movements in the Rabbit, 399.
- OCHS, GERTRUD, Ein Virus als Erreger der Rollkrankheit der Rebe, 303.
- OKADA, T. S., Regeneration of Cartilaginous Matrix from the Dissociated Chondrocytes *in vitro*, 147.
- PELC, S. R., and LA COUR, F. L., The Incorporation of H³-Thymidine in Newly Differentiated Nuclei of Roots of *Vicia faba*, 131.
- RENNER, U., Vobasin und Voacryptin, zwei neue Alkaloide aus *Voacanga africana* Stapf, 185.
- REVERBERI, G., and LA SPINA, R., Normal Larvae Obtained from Dark Fragments of Centrifuged *Ciona* Eggs, 122.
- RUDERER, ELFRIEDE, Über den Auslesewert chromosomaler Strukturtypen von *Drosophila subobscura* unter experimentellen Bedingungen, 9.
- RUSTAD, R. C., Induction of Multipolar Spindles by Single X-irradiated Sperm, 323.
- SAGAR, P., AGARWALA, S. C., and SHRIVASTAVA, D. L., Localization of Succinic Oxidase in *Vibrio cholerae*, 220.
- SANDRITTER, W., und MÜLLER, D., Vergleichende röntgenhystoradiographische und interferenzmikroskopische Trockengewichtsbestimmungen (Pro experimentis), 158.
- SCHEFF, G. J., and KUTNER, F. R., Dehydrogenase Activity of *Borrelia recurrentis*, 342.

¹ Seules les informations les plus importantes sont indiquées. — Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. — Si riportano soltanto le informazioni più importanti. — Only the most important notes are cited.

SRINATH, E. G., ŠASTRY, C. A., and PILLAI, S. C., Rapid Removal of Phosphorus from Sewage by Activated Sludge, 339.

TÄUFEL, K., und RUTTLOFF, R., Über die Grenzen der metabolischen Adaptionfähigkeit von *Aspergillus niger*, 422.

TAYLOR, W. W., and WILLIAMS, R. P., Particulate-Bound Pigment of *Serratia marcescens* (*Chromobacterium prodigiosum*), 143.

TEN CATE, G., The Citric Acid Content of Embryos of *Rana esculenta*, 57.

TOMCSIK, J., et BOUILLE, MÉLINA, Effet cytologique des traitements mécanique et ultrasonique sur quelques bacilles aérobies, 375.

VAGO, C., et CROISSANT, O., Sur une Virose Cytoplasmique de *Pieris brassicae* L. (Lepidoptera), 102.

WEEL VAN, P. B., The Effect of Diets on the Utilization of the Food by the African Giant Snail, *Achatina fulica* Bowdich, 110.

WITTMANN, H. G., Darstellung und physikochemische Charakterisierung der Peptidketten des Tabakmosaikvirus, 174.

YOSHIDA, M., Spawning in Coelenterates, 11.

YOSHIDA, M., and MILLOTT, N., Light Sensitive Nerve in an Echinoid, 13.

ZIEGLER-GÜNDER, IRMGARD, Die Pterine in der Haut und in den Augen von *Salamandra salamandra* nach Aufzucht auf verschiedenfarbigem Untergrund, 429.

Informations — Informationen — Informazioni — Notes¹
Congressus, 244.

Chimie biologique, Physiologie et Médecine - Biochemie, Physiologie und Medizin - Biochimica, Fisiologia e Medicina - Biochemistry, Physiology, and Medicine

Articles généraux — Übersichtsreferate Articoli riassuntivi — Surveys

BERENBLUM, I., Advances in Tumour Pathogenesis, 285.

DAVIS, W., Report on the Chemotherapy Section of the VIIth International Cancer Congress, 294.

FISCHER, R., and GRIFFIN, F., On Factors Involved in the Mechanism of 'Taste-Blindness' (Studiorum Progressus), 447.

MURRAY, MARGARET R., Recent Advances of Tissue Culture in Cancer Research, 289.

REY, L. R., La conservation de la vie par le froid, 449.

Brèves communications — Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni — Brief Reports

ALLGÉN, L.-G., JÖNSSON, BRITTA, RAPPE, ANNA, and DAHLBOM, R., On the Urinary Elimination of Methoxypromazine in Man, 318.

ALLEGRETTI, N., POKRAJAC, N., RABADIJA, L., und VRANIC, M., Die Serumphosphatasen der Ratte in verschiedenen Lebensaltern, 134.

ALTMANN, G., Hormonale Beeinflussung des Stoffwechsels bei *Carcinus maenas*, 191.

ALTMANN, G., Atmungsphysiologische Untersuchungen an *Mytilus edulis galloprovincialis*, 192.

D'AMICO, and FOÀ, P. P., Effect of Insulin on Potassium Transfer in Human and Chicken Erythrocytes, 144.

D'AMICO, and FOÀ, P. P., Glucose and Potassium Transfer in the Isolated Heart of *Venus mercenaria*, 145.

ANTHONY, A., and MARKS, B., Noise Induced Convulsions in Mice, 320.

ANTHONY, A., BABCOCK, S., and ODA, F., Ozone Production by a Corona-type Loudspeaker and its Toxic Effects in Mice, 481.

ARCOS, J. C., GRIFFITH, G. W., and CUNNINGHAM, R. W., Studies on the Swelling of Rat-Liver Mitochondria in Relation to Tumor Incidence During Feeding of Aminoazo Dyes, 316.

BÄCHTOLD, H. P., und PLETSCHER, A., Abschwächung der Noradrenalin-Wirkung auf die isolierte Aorta bei Hemmung der Monoaminoxidase, 265.

BACQ, Z. M., CICCARONE, P., and RENSON, J., A System in the Mammalian Skin Sensitive to X-Irradiation and Insensitive to the Oxygen Effect, 175.

BAGDY, D., Über die Wirkung von Elastase auf die Blutgerinnung, 122.

BAYER, M. E., Zur Gestalt des Influenza-Virus, 467.

BELESLIN, D., and VARAGIĆ, V., The Effect of Substance P on the Amount of 5-Hydroxytryptamine in the Gut, 186.

BERÁNKOVÁ, Z., RYCHLÍK, I., and ŠORM, F., Inhibition of Oxytocin Inactivation by Some Peptides, 298.

BEBGER, E., und BAUER, R. CH., Nachweis von Nahrungsmittel-Antikörpern mittels Hämagglutination, 108.

BERN, H. A., NANDI, S., and FINSTER, V., Induction of Lactation in Precancerous Hyperplastic Alveolar Nodules in the Mammary Gland of C3H/He CRGL Mice, 155.

BERTLER, Å., and ROSENGREN, E., Occurrence and Distribution of Dopamine in Brain and other Tissues, 10.

BERTLER, Å., and ROSENGREN, E., On the Distribution in Brain of Monoamines and of Enzymes Responsible for their Formation, 382.

BLOM, S., and SKOGLUND S., Some Observations on the Control of Tongue Muscles, 12.

BLOMBERG, L.-H., A Simple Objective Method for Determination of the Glare Effect (Pro Experimentis), 358.

BLOOM, G., and PAUL, K. G., Metrial Gland and Peroxidase Activity, 22.

BOLCATO, V., Formaldehyde and Formyl Group Intermediates of the Oxydation of Glyoxylate by Living Yeast and *E. coli* Cells, 222.

BORNSCHEIN, H., und CHARIF, S. E., Die Bedeutung konstanter Temperaturbedingungen für ERG-Untersuchungen bei Kleinsäufern, 269.

BOROVANSKY, A., SEKERA, A. und VRBA, Č., Eine neue Serie wenig toxischer Lokalanästhetika aus der Xylocain-Reihe, 270.

BOSEILA, A.-W. A., Normal Count and Physiological Variability of Rabbit Blood Basophils, 149.

BOSEILA, A.-W. A., Influence of Heparin and Serotonin on Basophil Leucocytes of Rabbit Blood, 343.

BRAUN, T., MOSINGER, B., and KUJALOVÁ, V., A Contribution on the Mode of Action of D 860, 190.

BU'LOCK, J. D., and GREGORY, H., Pathways of Sugar Metabolism in Relation to the Biosynthesis of Polyacetylenic Antibiotics, 420.

BUU-HOI, N. P., YUONG, N. D. et BEAUVILLAIN, A., Différence d'activité oestrogène entre l' α -bromotriphenyl-éthylène et un de ses analogues pentadécatrié, 392.

CALLOW, R. K., JOHNSTON, N. C., and SIMPSON, J., 10-Hydroxy- Δ^2 -decanoic Acid in the Honeybee (*Apis mellifera*), 421.

CARISSIMI, M., RAVENNA, F., MILLA, E., e GRUMELLI, E., Studio farmacologico di un nuovo coleretico derivato dall'acido α -cicloesil butirrico, 262.

CARVER, M. J., and ROESKY, NADINE, Phenothiazine Derivatives as Inhibitors of the Glucose Oxidative Pathway in Human Erythrocytes, 138.

COLLINS, E. J., and ANILANE, J., The Response of Costal Cartilage to Changes in Hormonal Environment, 116.

DASLER, W., and STONER, R. E., Production of Spinal Curvatures in Rats by Chemically Dissimilar Substances, 112.

DEB, A. K., GIRI, K. V., and DATTA, N. C., Studies on a Possible Method of Separation of γ -Casein by High-Speed Centrifugation and its Identification by Agar Electrophoresis, 344.

DEKKER, CH., and LECOCQ, J., Transesterification Reactions of Ethylene Glycol Cyclic Phosphate with 2-Aminoalcohols, 27.

DESAULLES, P. A., Preliminary Note on Certain Pharmacological Properties of $-3\beta,16\alpha$ -Dihydroxyallopregnan-20-one, 301.

DIANZANI MOR, MARIA ASSUNTA, Paper Electrophoresis Separation of the Soluble Proteins of Rat Muscle Sarcosomes, 461.

DOFEK, R., und VRBA, Č., Eine neue Reihe lokalanästhetisch wirksamer, basischer Acetylmesidine, 120.

ESSLEN, E., und SCHLOSSHAUER, B., Der elektrophysiologische Nachweis der propriozeptiven Muskelaferenz und des monosynaptischen Reflexbogens der inneren Kehlkopfmuskeln, 117.

FAREDIN, I., WINTER, M., TANOS, B., and HETÉNYI, G., Catecholamines and Histamine in Vascular Tissue of Normal and Depancreatized Dogs, 389.

¹ Seules les informations les plus importantes sont indiquées. — Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. — Si riportano soltanto le informazioni più importanti. — Only the most important notes are cited.

- FELDER, E., BONATI, F., and BIANCHI, S., Cysteamin-N-essigsäure, ein neuer Strahlenschutzstoff, 32.
- FELT, V., and GRAFNETTER, D., The Effect of Lipid Emulsions on the Blood Lipoproteins of Atheromatous Rabbits, 113.
- FIDA, B., BIAGGINI, G. C., and DIANZANI, M. U., p-Aminohippuric Acid Accumulation in Kidney Slices in Cloudy Swelling, 152.
- FINE, J. M., et LOEB, J., Analyses immunoélectrophorétiques des fractions protéiques du sérum humain séparées par électrophorèse en gel d'amidon, 59.
- FINLAYSON, J. S., FORSSBERG, A., and DREYFUS, G., Protein Turnover in Glycine- C^{14} -labelled Landschütz Ascites Tumor Cells, 107.
- FIGLIORE-DONATI, L., POLLICE, L., and CHIEGO-BIANCHI, L., Response of Adrenal and Peritumoral Glands of Rats to Administration of 5-Hydroxy-tryptamine, 193.
- FRANCESCHETTI, A., und EICHENBERGER, E., Fibrinolyse im Kammerwasser menschlicher und tierischer Augen, 130.
- FRUHMANN, G. J., Mobilization of Leukocytes into the Peritoneal Fluid, 225.
- GALUN, E., The Cucumber Tendril - a New Test Organ for Gibberellic Acid, 184.
- GANGLOFF, H., and HALEY, T. J., Veränderungen der elektrischen Hirntätigkeit bei Katzen nach Röntgentotalbestrahlung, 397.
- GARATTINI, S., PAOLETTI, P., and PAOLETTI, R., The Effect of Triton and Diphenylethylacetic Acid on Cholesterol and Fatty Acid Biosynthesis in Isolated Perfused Liver, 33.
- GELZER, J., and SUTER, E., Metabolic Interactions *in vitro* between Polymorphonuclear Leukocytes and Pathogenic and Nonpathogenic Microorganisms, 417.
- GHISLANDI, E., Chromatographic Analysis of the Urinary Melanin Pigment, 261.
- GILLISSEN, G., Der Einfluss von Desoxyribonuklease (DNase) auf die Grösse des penicillin-(Pc)-resistenten Anteils einer Population von *M. pyogenes* var. *aureus* Sg. 511, 200.
- GOLDSTEIN, M., FRIEDHOFF, A. J., and SIMMONS, C., A Method for the Separation and Estimation of Catechol Amines in Urine (Pro Experimentis), 80.
- GOLDSTEIN, M., FRIEDHOFF, A. J., SIMMONS, C., and PROCHOROFF, N. N., The Metabolism of 3-Hydroxytyramine-1- C^{14} in Brain Tissue Homogenates, 254.
- GÖSZY, B., and KÁTÓ, L., Behavior of Capillary Endothelium During Dextran Induced Oedema, 391.
- GRLIČ, Lj., and PETRIČIĆ, J., On the Possibilities of Estimating the Approximate Age of Macedonian Opium by Means of a Simple Colour Reading, 319.
- GUIDOTTI, G., CLERICI, E., SAMBO, G., and BAZZANO, E., Albumin Synthesis in Regenerating Rat Liver Cells, 55.
- GUPTA, BRIJ L., A Further Note on the «Unmasking» of Lipids in Cell, 223.
- HAHN, H. P., von, Catalase Activity in the Regenerating Tail Tip of *Xenopus* Larvae and the Effect of 3-Amino-1,2,4-triazole, 379.
- HANSON, L. Å., and JOHANSSON, B., Immune Electrophoretic Analysis of Bovine Milk and Purified Bovine Milk Protein Fractions, 377.
- HANSON, L. Å., Immunological Analysis of Bovine Blood Serum and Milk, 471.
- HANSON, L. Å., Comparative Analysis of Human Milk and Human Blood Plasma by Means of Diffusion-in-Gel Methods 473.
- HARVEY, D. G., The Specific Gravity of Liver and its Relation to the Fat Content following High Fat Diets and Carbon Tetrachloride Poisoning, 445.
- HATEM, SIMONE, Histamine et carbures cancérogènes, 219.
- HEMINGWAY, J. T., Corticosteroids and the Radiation Effect in Regenerating Liver of the Rat, 189.
- HESS, O., Organotypische und Phasenspezifische Verteilung ungesättigter Lipide im Schwanz der Larve von *Xenopus laevis* (Pro experimentis), 161.
- HILL, M., and POSPIŠIL, M., On the Relation between the Secretion of the Perivascular Mast Cells and the Serum Level of Mucoproteins, 267.
- HNILICA, L., The Extractibility of Calf Thymus Histone Fractions, 139.
- HOLMQUIST, B., LUNDBERG, A., and OSCARSSON, O., The Relationship Between the Flexion Reflex and Certain Ascending Spinal Pathways, 195.
- HULTQUIST, GÖSTA, T., Effect of Cobaltous Chloride on the Blood Sugar Level and the Islet Cells in Rats, 340.
- HUMBEL, R. E., Messung der Serum-Insulin-Aktivität mit epididymalem Ratten-Fettgewebe *in vitro*, 256.
- INGEMANSON, B., A Method of Reducing the Fibrinolytic Activity of Endometrium Cells in Plasma Clot Tissue Culture (Pro experimentis), 159.
- INGVAR, D. H., SIESJÖ, B., and HERTZ, C. H., Measurement of Tissue pCO_2 in the Brain, 306.
- IRANI, ROSHAN, J., and GANAPATHI, K., *myo*-Inositol in the Biosynthesis of Benzylpenicillin by the Mycelial Suspensions of *Penicillium chrysogenum*, 22.
- JANKOVIĆ, B. D., and LINCOLN, T. L., The Demonstration of D(Rh)Antigen in Human Leukocytes, 61.
- JANKOVIĆ, B. D., and ISAKOVIĆ, K., Immunological Unresponsiveness in Chickens Induced by Human γ -Globulin, 425.
- JASINSKI, B., and LOTMAR, R., Der Einbau von radioaktiv markiertem Schwefel (^{35}S) in den Knorpel normaler und Vitamin-C-frei ernährter Meerschweinchen, 345.
- JASMIN, G., and RICHER, C. L., On the Contamination of the Murphy-Sturm Lymphosarcoma with a Pleuropneumonia-like Organism, 329.
- JIRGL, V., Papier-Elektrochromatographie der Aminosäuren des Blutserums (Pro experimentis), 235.
- JONES, R. S., The Binding of C^{14} Labelled Bacterial Polysaccharide to Serum Proteins, 104.
- JUVA, K., MIKKONEN, LEENA, TUOMINEN, TAINA, and KULONEN, E., Iproniazid and Experimental Lathyrism, 350.
- KATO, R., An Antagonism Between 3-4 Dioxiphenylalanine (DOPA) and 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), 424.
- KAWIN, B., Effects of Stable Calcium and Strontium on Deposition of Calcium-45 and Strontium-89 in Bone, 313.
- KELÉNYI, G., and KASZA, J., The Local Oedema-Producing Effect of Disodium Ethylenediamine Tetraacetate ($EDTA-Na_2$), 56.
- KJER, A., OLESEN LARSEN, P., and GMELIN, R., Structure of Albizziine [$L(-)$ -2-Amino-3-ureido-propionic Acid], an Amino Acid from Higher Plants (*Mimosaceae*), 253.
- VAN DER KLOOT, W. G., and ROBBINS, J., The Effects of γ -Aminobutyric Acid and Picrotoxin on the Junctional Potential and the Contraction of Crayfish Muscle, 35.
- KOLOŠ, T., and KELLEN, J., The Electrophoretic Distribution of Protein-bound Carbohydrates During Attacks of Asthma Bronchiale, 197.
- KOLOUŠEK, J., and JIRÁČEK, V., Über den Einfluss des D,L-Methioninsulfoximins auf den Eiweißstoffwechsel bei Erbsen, 133.
- KOVÁCS, E., Demonstration of Poliomyelitis Virus in Homogenates and Ureadesoxycholate Lysates of Cells Exhibiting or Lacking Cytopathogenicity, 415.
- KOVAŘIKOVÁ, A., PITRA, J., and ČEKAN, Z., Ein Beitrag zur Kenntnis von Lanatosid, D., 112.
- KRONEBERG, G., und SCHÜMANN, H. J., Über die Bedeutung der Innervation für die Adrenalin-synthese im Nebennierenmark, 234.
- KUHN, E., Appetite Stimulating Effect of Barbiturate-Induced Therapeutic Sleep, 77.
- KÜNG, H. L., und SCHINDLER, W., Neue substituierte Indol-derivate mit sympathicolytischer und blutdruckaktiver Wirkung, 66.
- LAUDAHN, G., Die oxydative Phosphorylierung isolierter Mitochondrien und ihre Abhängigkeit von strukturgebundenen Faktoren, 71.
- LÄUPPI, E., und STUDER, A., Hemmung der experimentellen, testosteronbedingten Epidermisproliferation an der weiblichen Ratte durch ein synthetisches Phenanthrenderivat mit antiandrogener Wirkung, 264.
- LEUSEN, I., LACROIX, E., and DEMEESTER, G., Influence of Iproniazid Pretreatment on Formation of Gastric Ulcers by Reserpine in the Rat, 73.
- LEVITT, L. S., The Photoelectric Theory of Photosynthesis. IV. The Chromophore Area of Chlorophyll, 16.
- LINDAHL, P. E., and WEDIN, K., A Simplified Method of Preparing Buffered Egg-Yolk Extracts Used as Diluter for Human and Bull Semen (Pro Experimentis), 357.
- LINDELL, S. E., RORSMAN, H., and WESTLING, H., Formation of Histamine in a Canine Mastocytoma, 31.
- LORINI, M., e MORET, V., Sulla biochimica della fermentazione citrica da parte dell'*Aspergillus niger*. III° Attività ossalacetico-decarbossilasica, 106.
- LOURAU, M., Importance des modifications de la glycémie dans la régulation de la vitesse d'absorption de solutions de glucose de différentes concentrations chez l'animal intact, 192.
- LUDÁNY, G., VAJDA, Gy., FEHÉR, I., und HORVÁTH, G., Necrosin und die Leukozytenphagozytose, 31.
- LUDÁNY, G., RIGÓ, J., SÓS, J., und VAJDA, Gy., Prednisolon-Na-succinat und die Phagozytose der Leukozyten, 463.

- LÜHRS, W., BACIGALUPO, G., KADENBACH, B., und HEISE, E., Der Einfluss von Chlorpromazin auf die oxydative Phosphorylierung von Tumormitochondrien, 376.
- LUNDBERG, A., and OSCARSSON, O., Identification of a Third Subdivision of the Dorsal Spino-Cerebellar Tract, 195.
- LÜTHY, E., BISCHOF, B., und RÖSLI, H., Das Verhalten des Glykogens bei linksventrikulärer Hypertrophie nach artifizierlicher peripherer Widerstandserhöhung, 394.
- MANCIA, M., MEULDERS, M., and SANTIBÁÑEZ-H., G., Changes of Evoked Potentials in Lateral Geniculate Body and Visual Cortex during Repetitive Photic Stimulation in the «Cerveau isolé» Cat, 479.
- MARCHI, PAOLA, und MAYER, J., Effect of Single and Chronic Thyroxine Injection on Fatty Acid and Cholesterol Synthesis in Mice (Studiorum Progressus), 359.
- MARTINI, E., Increase of the Cathepsin Activity of the Liver and of the Skeletal Muscle of Rats treated either with 2,4-Dinitrophenol or with Bacterial Lipopolysaccharide, 182.
- MARTINI, V., and ORUNESU, M., Hepatic Cyclophorase Activity in Rats Treated with 1,2,3,4-Tetrahydro- β -naphthylamine (THNA), 331.
- MARTINI, V., and ORUNESU, M., *In vitro* Effects of 1,2,3,4-Tetrahydro- β -naphthylamine (THNA) on Succinate Oxidation by Rat Liver Homogenates, 332.
- MASCITELLI-CORIANDOLI, E., BOLDRINI, R., and CITTERIO, C., Effects of Different Vegetable Fats on the Cardiac Damage Caused by Pyridoxine Deficiency, 76.
- MASCITELLI-CORIANDOLI, E., and BOLDRINI, R., Pyridoxine and Pyridoxal Phosphate Concentrations in the Liver and Heart of Thyroxinized Animals, 229.
- MASEK, J., and FÁBRY, P., High-fat Diet and the Development of Obesity in Albino Rats, 444.
- MASTER, R. W. P., A Simple Method for the Assay of Carbohydrases (Pro Experimentis), 123.
- MAXWELL, R. A., MULL, R. P., and PLUMMER, A. J., [2-(Octahydro-1-azocinyl)-ethyl]-guanidine sulfate (CIBA 5864-SU), a New Synthetic Antihypertensive Agent, 267.
- MAYER, A. M., The Interference of Phenols in the Fluorometric Determination of Nucleotides (Pro experimentis), 158.
- MECHELKE, K., und NUSSER, E., Über die Kreislaufwirkung des 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol (G 27032) beim gesunden Menschen, 69.
- MEDA, E., and FERRONI, A., Early Functional Differentiation of Heart Muscle Cells, 427.
- MIHAILOVIĆ, L. J., Effects of Thalamic Stimulation upon the Rate, Duration and Synchronization of Clonic Activity of the two Independent Cortical Foci, 119.
- MISLIN, H., Zum physiologischen Potenzbegriff (Theoria), 484.
- MONNIER, MARCEL, Action de la Psilocybine sur le cerveau du lapin, 321.
- MORET, V., e SPERTI, S., Influenza del Mg^{++} sulla «eptoformazione non ossidativa» nel muscolo scheletrico, 59.
- MOSINGER, B., and BRAUN, T., Potentiating the Diabetogenic Effect of Alloxan by N-sulphonyl-N-butylurea (BZ-55), 317.
- MUSCHOLL, E., Die Wirkung von Harmalin auf die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin im Herzen, 428.
- NEIPP, L., KUNZ, W., et MEIER, R., Comparaison de l'activité respiratoire d'*Esch. coli* pendant la bactériolyse due aux bactériophages de la série T_1 à T_7 , 181.
- NEISH, W. J. P., Effect of Hepatocarcinogens on Rat Serum *para*-Phenylene Diamine Oxidase and Xanthine Dehydrogenase, 20.
- NEISH, W. J. P., Correlation between *para*-Phenylene Diamine Oxidase Activity and the Copper Content of Rat Serum, 21.
- NEISH, W. J. P., Serum *para*-Phenylenediamine Oxidase and Xanthine Dehydrogenase Levels during Liver Carcinogenesis in the Rat, 336.
- NIEDERGERKE, R., Calcium and the Activation of Contraction, 128.
- NOVELLI, A., Rapid Staining of Mitochondria (Pro Experimentis), 274.
- NOWY, H., FRINGS, H. D., und REY, K., Über den Nukleinsäuregehalt des normalen und hypertrophischen Kaninchenherzens, 70.
- PAASONEN, M. K., and KRAYER, O., The Content of Noradrenaline and Adrenaline in the Rat Heart After Administration of Rauwolfia Alkaloids, 75.
- PERRIS, C., Elektromyographische Untersuchungen der Wirkung von LSD 25 auf die neuromuskuläre Reizübertragung beim Kaninchen, 351.
- PITT, B., SCHWEIZER, W., und STAUB, H., Interarterielle koronare Anastomosen, 309.
- PLETSCHER, A., and BESENDORF H., Antagonism between Harmaline and Long-Acting Monoamine Oxidase Inhibitors Concerning the Effect on 5-Hydroxytryptamine and Norepinephrine Metabolism in the Brain 25.
- PREZIOSI P., LOSCALZO, B., and MARMO, E., Comparison of Choleretic Effects of CYN and Na-Dehydrocholate, 135.
- PROCKOP, D. J., SHORE, P. A., and BRODIE, B. B., An Anticonvulsant Effect of Monoamine Oxidase Inhibitors, 145.
- PROTIVA, M., RAJŠNER, M., TRČKA, V., VANĚČEK, M., und VEJDĚLEK, Z. J., Polymethylcyclohexylamine - neue hypotensiv wirksame Substanzen, 54.
- PRUSIKOVÁ, M., Die Anwendung der wiederholten Entwicklung zur Trennung der Steroide auf dem Papier, 460.
- R-CANDELA, J. L. and MARTIN-HERNANDEZ D., Action of Insulin *in vitro* on the Glucose Uptake of the Spinal Cord of the Rat, 439.
- ROBERT, BARBARA, ROBERT, L., et JAYLE, M. F., Les glycoprotéines sériques dans le granulome expérimental provoqué par la carrageenine, 385.
- ROSSI, C. R., e SACCHETTO, M., Meccanismo dell'azione attivatrice esplicata dal Guanosintrifosfato (G.T.P.) sui sistemi enzimatici ossidasici dei grassi. Nota IV, 64.
- RYBAK, M., PETAKOVA, M., MANSFELD, V., and HLADOVEC, J., Die Komplement-hemmende Wirkung einiger Antiproteasen, 380.
- RYŠÁNEK, K., and VITEK, V., Increased Excretion of 5-Hydroxy-indole-acetic Acid After the Administration of 3-Indole-acetic Acid (Heteroauxine), 217.
- SACCHETTO, M., e ROSSI, C. R., Il guanosintrifosfato quale attivatore dei sistemi enzimatici ossidasici dei grassi. Nota III, 28.
- SACCHETTO, M., e ROSSI, C. R., Il succinato ed il fumarato quali regolatori, dei sistemi enzimatici ossidasici dei grassi. Nota V, 65.
- SALVATO, G., Mast Cells in Bronchial Tissue of Man. Importance of such Cells in Allergic Tissue Injury, 308.
- SÁVAY, GY., and CSILLIK, B., Lead Reactive Substances in Peripheral Synapses, 396.
- SCHÄR, B., und MEIER, R., Leukozytenemigrationsfördernde Wirkung durch Leukozytenschädigung, 468.
- SCHATZMANN, H. J., Kompetitiver Antagonismus zwischen g-Strophantin und Corticosteron an isolierten Streifen von Rattenarterien, 73.
- SCHULER, W., und SCHWARTZKOPFF-JUNG, W., A Contribution to the Problem of the Haem-Protein-Linkage in Haemoglobin (Disputandum), 272.
- SCHMID, E., KINZELMEIER, H., und SENG, I., Der Serotonin-gehalt im Blut bei Magenresezierten, 230.
- SHETH, A. R., and RAO, SHANTA S., Fructose and Fructolysis in Human Semen Determined Chromotographically, 314.
- SKALKA, M., Nebennierenfunktion und Veränderungen der Leber nach Röntgenbestrahlung, 153.
- SLAYTOR, M., PENNEFATHER, J. N., and WRIGHT, S. E., Metabolites of LSD and Ergometrine, 111.
- SÖDERBERG, U., and WECKMAN, N., Changes in Cerebral Blood Supply Caused by Changes in the Pressure Drop along Arteries to the Brain of the Cat, 346.
- SPERTI, L., and SPERTI, S., Effects of Chronic Lesions of the Peduncles on Cerebellum Cholinesterase Activity, in the Albino Rat, 441.
- SPERTI, L., and SPERTI, S., Effects of Midline Cerebellar Splitting and of Lesions in Cerebral Cortex on Cerebellum Cholinesterase Activity, in the Albino Rat, 442.
- SPITZER, J. J., and SPITZER, JUDY, A., The Effect of Colchicine on Plasma Unesterified Fatty Acids, 26.
- SPUHLER, V., Die Infektiosität des Ribonukleinsäureanteils von Maul- und Klauenseuche-Virus, 155.
- STAEHELIN, M., Effect of Mg^{++} on the Reactivity of Ribonucleic Acid, 413.
- STAIB, W., TELLER, W., and SCHMIDT, W., On the Excretion of 17-Ketosteroids in Guinea Pigs, 188.
- STECKERL, F., OFODILE, A., and CAMPBELL, R. R., The *in vivo* Effect of some Peroxides upon the Mouse Ascites Carcinoma of Ehrlich, 423.
- STENGER, E. G., Beitrag zur Butazolidinwirkung auf Enzyme, 180.
- ŠTERZL, J., Maintenance of the Ability of Cells Cultivated *in vitro* to Commence Formation of Antibodies, 62.
- STEVENS, D., and SCHWENK, E., Amitosis in a New Ascites Tumor, 470.
- STRICKLAND, E. H., ANTHONY, A., and ACKERMAN, E., A Method for Purifying Rat Myoglobin for Kinetic Studies, 273.

- STRÖMBLAD, B. C. R., Cholinesterase in Human Salivary Glands, 426.
- SULSER, F., Die Wirkung von Herzglykosiden und Kalzium auf den Kaliumtransport im Herzmuskel, 97.
- SVATOŠ, A., Über die villikininartige Wirkung des Harnes, 479.
- SVET-MOLDAVSKY, G. J., and FRANKFURT, O. S., Antibodies in the Course of Resorption of the Ehrlich Cancer Hetero-transplant in Rats, 337.
- THÖLEN, H., Oxydation von Bernsteinsäure durch Leber akut urämischer Ratten, 436.
- TOSTI, LUISA, and GHIRETTI, F., Cytochrome *h* from *Aplysia depilans* L., 18.
- TOUSSAINT, CH., TELERMAN, M., and VEREERSTRAETEN, P., Effect of Potassium Salts Administration on the Renal Excretion of Bicarbonate During Acute Respiratory Acidosis and Hypochloremic Alkalosis in the Dog, 232.
- TOUSSAINT, CH., TELERMAN, M., and VEREERSTRAETEN, P., Bicarbonate Excretion after Prolonged Exposure to Carbon Dioxide in the Normal Dog, 434.
- TULLER, ELIZABETH, F., and MAYER, J., Serum Proteins and their Conjugates in Mice, 15.
- TURNBULL, J. H., Antigen-antibody Interaction at Specific Binding Sites: A Mechanism Involving Iminazole, 304.
- VAERMAN, J. P., et HEREMANS, J. F., Etude immuno-électrophorétique de l'uromucoïde, 226.
- VEJDĚLEK, Z. J., and TRČKA, V., Substituierte t-Hexylamine als neuer Typ hypotensiv wirksamer Verbindungen, 215.
- VELLA, F., Observations on Spontaneous Hemolysis in Shed Blood, 433.
- VERHEIJEN, F. J., A Peculiar Nystagmus and a Corresponding Foveal Structure in the Eye of the Herring (*Clupea harengus* L.), 443.
- VOLLMAN, R. F., Carl G. Hartman's Contributions to the Physiology of Reproduction (in memoriam), 407.
- WAGNER, V., ZAVÁZAL, V., KASALOVÁ, D., MALÝ, V., MECL, A., and PROKOP, J., Immunology of Toxemias of Pregnancy. I. Findings of Organ-Specific Antibodies, 24.
- WALSER, A., und SCHLUNKE, H. P., Porter-Silber-Reaktion mit C_{16} substituierten Corticosteroiden, 71.
- WASER, P. G., und ITZBICKI, M., Der Einfluss verschiedener Psychopharmaka auf den Bluthistamingehalt von Ratten, 197.
- WEGELIUS, O., MOLTKE, E., and DYRBYE, M. O., Investigations on the Influence of Aminoacetonitrile on Connective Tissue in the Hamster, 349.
- WEIDMANN, S., Effect of Increasing the Calcium Concentration During a Single Heart-Beat, 128.
- WINTZERITH, M., KLEIN, N., MANDEL, L., et MANDEL, P., Action d'un hépatome ascitique du rat sur les acides nucléiques du pancréas et du rein, 140.
- WITKOP, B., DURANT, R. C., and FRIESS, S. L., Acetylcholinesterase Inhibitory Activities of Muscarine and Muscarone Derivatives, 300.
- WURZEL, M., A Suggested Mechanism for the Action of Choline Esters on Animal Organs, inferred from a Study on the Effect of Choline-, β -methylcholine-, and Thiocholineesters, 430.
- ZAVÁZAL, V., WAGNER, V., PROKOP, J., MALÝ, V., and KASALOVÁ, D., Immunology of Toxemias of Pregnancy. II. Immunological Reactivity in Eclamptic Conditions, 61.

Informations - Informationen - Informazioni - Notes¹

- ALLISON, A. C., Identification of Human Serum Proteins Binding Iron, Copper, and Thyroid Hormones by Starch Gel Electrophoresis (Studiorum Progressus), 281.
- ARDEN, G. B., and SÖDERBERG, U., The Relationship of Lateral Geniculate Activity to the Electroretinogram in the Presence or Absence of the Optic Tract Input (Studiorum progressus), 163.
- KUHN, W., KUHN, H. J., WALTERS, D. H., MAJER, H., und EGLIN, H., Experimentelle Feststellung dualer Potentiale an intra-nicht-permutierenden Membranen (Cogitationes), 275.
- RITIS, F., DE, COLTORTI, M., e GIUSTI, G., Attività enolasica del plasma e del fegato nell'epatite sperimentale da virus MHV-3 Craig (Studiorum progressus), 201.
- Congressus, 406.
- OCHOA, S., und KORNBERG, A., Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1959, 487.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES - SACHREGISTER INDICE ALFABETICO GENERALE - INDEX OF SUBJECTS

A = Articles généraux - Übersichtsreferate - Articoli riassuntivi - Surveys
B = Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports
C = Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews
D = Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Confecit R. JAEGER, Mainz

- A**canthosis, v. Epidermisproliferation.
- Acetylcholinesterase, v. Muscarin.
- Acetyl-D,L-muscarin, v. Muscarin.
- Acetylmessidine; Eine neue Reihe lokalanästhetisch wirksamer basischer Acetylmessidine, B 120.
- Achatina fulica*; the effect of diets on the utilisation of the food by the African giant snail *Achatina fulica*, B 110.
- Acides gras, v. Guanosintrifosfato, Succinato, v. Fumarato.
- Acides nucléiques; action d'un hépatome ascitique du rat sur les acides nucléiques du pancréas et du rein, B 140.
- Acido citrico, v. *Aspergillus niger*.
- Acidosis, v. Respiratory Acidosis.
- Action potential; decrement function of an action potential in a volume conductor, B 352.
- Activité respiratoire; comparaison de l'activité respiratoire d'*Esch. coli* pendant la bactériolyse due aux bactériophages de la Série T₁ à T₇, B 181.
- Acyl-CoA, v. Guanosintrifosfato.
- Adenosinophosphoamidat, v. Active Ammonia, B 186.
- Adrenal glands; response of adrenal and preputial glands of rats to administration of 5-hydroxytryptamine, B 193.
- Adrenaline; the content of noradrenaline and adrenaline in the rat heart after administration of Rauwolfia alkaloids, B 75.
- ; v. Harmalin, Vascular tissues.
- Adrenalin-synthese; Über die Bedeutung der Innervation für die Adrenalin-synthese im Nebennierenmark, B 234.
- Adrenoprive Ratten; preliminary note on certain pharmacological properties of -3 β ,16 α -dihydroxyallopregnan-20-one, B 301.
- Agar-Electrophorese, v. Casein.
- Age; the effect of age on the responses of animal and plant tissues to metabolic inhibitors, B 355.
- Age des halos pléochroïques de quelques granites tertiaires de la Toscane, B 8.
- Al; urinary excretion of aluminium after administration in chelated forms, B 476.
- Albinisme panaché, v. *Brassica oleracea*.
- Albino Rat, v. Cerebellum, Cerebellar Splitting, Obesity.
- Albizzine; structure of albizzine [L(-)-2-amino-3-ureido-propionic acid], an amino acid from higher plants (*Mimosa-ceae*), B 253.
- Albumin Synthesis in regenerating rat liver cells, B 55.
- ; Biosynthese, A 165.

¹ Seules les informations les plus importantes sont indiquées. - Es sind nur die wichtigsten Informationen aufgeführt. - Si riportano soltanto le informazioni più importanti. - Only the most important notes are cited.

- Alkaloid, v. Guatambuine, Vobasin, Voacryptin.
- Alkaloids, v. Rauwolfia Alkaloids, Dregamine.
- Alkalosis, v. Hypochloremic Alkalosis.
- Alkylierung von 1,2-Diaryl-3,5-dioxo-pyrazolidinen mit Alkoholen und Raney-Nickel, B 95.
- Allergic Tissue Injury, v. Mast Cells.
- Alloxan; potentiating the diabetogenic effect of alloxan by N-sulphonyl-N-butylurea (BZ-55), B 311.
- Allylic Rearrangement, v. Delphinine.
- Amino Acids in *Nopalea cochinellifera*, B 29.
- ; v. Thermal Polymerization.
- ; free amino acids of the hemolymph *Anacridium aegyptium* L. (Orthoptera), B 457.
- Aminoacetonitrile; investigations on the influence of aminoacetonitrile on connective tissue in the hamster, B 349.
- 2-Aminoalcohols, v. Transesterification.
- Aminoazo dyes, studies on the swelling of rat-liver mitochondria in relation to tumour incidence during feeding of aminoazo dyes, B 316.
- γ -Aminobutyric acid, the effect of γ -aminobutyric acid and picrotoxin on the junctional potential and the contraction of crayfish muscle, B 35.
- p -Aminohippuric acid accumulation in kidney slices in cloudy swelling, B 152.
- β -Aminopropionitrile, v. Iproniazid.
- Aminosäuren; Papier-Elektrochromatographie der Aminosäuren des Bluts, B 235.
- 3-Amino-1,2,4-triazole, v. Catalase.
- Amitosis: in a new ascites tumor, B 470.
- Ammonia, v. Active Ammonia, B 186.
- Amphibien; the embryonic origin of the intrinsic limb musculature in Amphibia, Salientia, B 150.
- , v. Gastrula.
- Anacridium aegyptium* L.; free amino acids of the hemolymph *Anacridium aegyptium* L. (Orthoptera), B 457.
- Anaesthetics, v. Acetylmesidine.
- Analyses immunoélectrophorétiques des fractions protéiques du sérum humain séparées par électrophorèse en gel d'amidon, B 59.
- Anastomosen; Interarterielle koronare Anastomosen, B 309.
- Antagonism between harmaline and long acting monoamine oxidase inhibitors concerning the effect on 5-hydroxytryptamine and norepinephrine metabolism in the brain, B 25.
- Antagonismus; Kompetitiver Antagonismus zwischen g-Strophantin und Corticosteron an isolierten Streifen von Ratten-aorten, B 73.
- Antiandrogen, v. Phenanthrenderivat.
- Antibiotics, v. Sugar Metabolism.
- Antibodies, v. Hämagglutination.
- ; v. Formation of Antibodies, Immunology.
- ; in the course of resorption of the Ehrlich cancer heterotransplant in rats, B 337.
- Antigen-Antibody Interaction at specific binding sites: a mechanism involving iminazole, B 304.
- Antigenic Substances; fixation of certain heterogenous antigenic substances on bacterial cells and endospores, B 305.
- Antihypertensive agent, v. CIBA 5864-SU.
- Antipoden, optische, v. Chloramphenicols.
- Antiproteasen; Die Komplement-hemmende Wirkung einiger Antiproteasen, B 380.
- Aorta, isoliert, v. Noradrenalin-Wirkung.
- Aortenstenose, abdominal, artifiziell, v. Hypertrophie.
- Appetite stimulating effect of barbiturate-induced therapeutic sleep, B 77.
- Apis mellifera*; 10-Hydroxy- Δ^2 -decenoic acid in the honeybee (*Apis mellifera*), B 421.
- Aplysia depilans*; Cytochrome h from *Aplysia depilans* L., B 18.
- Apocynaceae, v. *Voacanga dregei* E. M.
- Arthritis, v. Murphy-Sturm Lymphosarcoma.
- Arylthionylhydrazine; the reaction of arylthionylhydrazines with sodium, B 9.
- Ascidian eggs, v. *Ciona intestinalis*.
- Ascites-tumor, v. Peroxides, Amitosis.
- , v. Amitosis.
- Ascorbinsäure, v. Vitamine.
- Ascorbinsäuregehalt, v. Adrenal Glands.
- Aspergillus niger*; Über die Grenzen der metabolischen Adaptationsfähigkeit von *Aspergillus niger*, B 422.
- ; Sulla biochemia della fermentazione citrica da parte dell'*Aspergillus niger*. III°. Attività ossalacetico-decarbossilatica, B 106.
- Aspidosperma, v. Guatambuine.
- Asthma bronchiale; The electrophoretic distribution of protein-bound carbohydrates during attacks of asthma bronchiale, B 197.
- Atheromatous Rabbits, v. Blood lipoproteins.
- Atmung; atmungsphysiologische Untersuchungen an *Mytilus edulis galloprovincialis*, B 192.
- Atmungsstoffwechsel; relations du «métabolisme respiratoire» des bactéries et du type de bactériophage avec l'activité de substances antiphages, B 258.
- Atom transfer mechanisms in oxydation processes, D 401.
- ATP, v. Mitochondrien.
- Auge, v. Fibrinolyse.
- Auslesewert chromosomaler Strukturtypen bei *Drosophila subobscura* unter experimentellen Bedingungen, B 9.
- Automatie; zum physiologischen Potenzbegriff, D 484.
- Axone; identification of a third subdivision of the dorsal spinocerebellar tract, B 195.
- L'axone géant du Calmar, v. Ion Adsorption.
- B**acilles aérobies; effet cytologique des traitements mécaniques et ultrasoniques sur quelques bacilles aérobies, B 375.
- Bacterial Cells, v. Antigenic substances.
- Bacterial polysaccharide; the binding of C¹⁴ labelled bacterial polysaccharide to serum proteins, B 104.
- Bactéries, v. Métabolisme respiratoire.
- Bactériolyse, v. *Escherichia coli*.
- Bactériophage, v. Métabolisme respiratoire.
- Bactériophages, v. *Escherichia coli*.
- Balanus amphitrite* D.; oscillatory respiration in *Balanus amphitrite* Darwin, B 438.
- Barbiturate; appetite stimulating effect of barbiturate-induced therapeutic sleep, B 77.
- Basidiomycete, v. Sugar metabolism.
- Basophils; normal count and physiological variability of rabbit blood basophils, B 149.
- Befruchtung, v. Sea Urchin Egg.
- Benzenethiol; toxicity of benzenethiol and its derivatives on *Musca domestica* (DDT-resistant strain) and on *Periplaneta americana*, B 19.
- Benzil; über die Orientierung bei der Kondensation von Benzil mit monosubstituierten Guanidinen, B 412.
- Benzoquinolizine, v. 5-Hydroxytryptamine.
- Benzylpenicillin, v. Inositol.
- Bernsteinsäure; Oxydation von Bernsteinsäure durch Leber akut urämischer Ratten, B 436.
- Bernsteinsäure-dehydrogenase, v. *Vibrio cholerae*.
- Bewegungssehen; optically aimed ear movements in the rabbit, B 399.
- Bicarbonate excretion after prolonged exposure to carbon dioxide in the normal dog, B 34.
- Bile acids, v. Gallensäuren.
- Biochemical origins; thermal polymerization of amino acids and a theory of biochemical origins, D 81.
- Biosynthesis; Alkaloid biosynthesis, A 165.
- ; v. *Penicillium chrysogenum*.
- ; Untersuchungen über die Biosynthese der Vitamine der Folsäuregruppe bei grünen Pflanzen, B 459.
- Biotite, v. Halos pléochroïques.
- Blastoporal area, v. Gastrula.
- Blendungseffekt, v. Glare effect.
- Blood, v. Serum, Plasma, 5-Hydroxytryptamine.
- Blood lipoproteins; the effect of lipid emulsions on the blood lipoproteins of atheromatous rabbits, B 113.
- Blood of rabbit; influence of heparin and serotonin on basophil leucocytes of rabbit blood, B 343.
- Blood sugar; effect of cobaltous chloride on the blood sugar level and the islet cells in rats, B 340.
- Blood supply; changes in cerebral blood supply caused by changes in the pressure drop along arteries to the brain of the cat, B 346.
- Blütenstaubkörner, v. Keimungstest.
- Blut; der Serotoningehalt im Blut bei Magenresezierten, B 230.
- Blutdruckaktive Wirkung, v. Indolderivate.
- Blutgerinnung; über die Wirkung der Elastase auf die Blutgerinnung, B 122.
- Bluthistamingehalt; der Einfluss verschiedener Psychopharmaka auf den Bluthistamingehalt von Ratten, B 197.
- Blutserum; Papier-Elektrochromatographie der Aminosäuren des Bluts, B 235.
- Body-size, v. Körpergrösse.

- Bond migration; conformational control of bond migration in the D-homo-rearrangement of 17-hydroxy-20-keto steroids, *D* 237.
- ; conformational control of bond migration in the D-homo rearrangement of 17-hydroxy-20-keto steroids, *B* 447.
- Bone, v. Calcium, Strontium.
- Borrelia recurrentis*; dehydrogenase activity of *Borrelia recurrentis*, *B* 342.
- Brain, v. Dopamine, Metabolism in the brain, Psilocybine, Blood supply.
- ; measurement of tissue $p\text{CO}_2$ in the brain, *B* 306.
- ; on the distribution in brain of monoamines and the enzymes responsible for their formation, *B* 382.
- Brain tissue; the metabolism of 3-hydroxytyramine-1- C^{14} in brain tissue homogenates, *B* 254.
- Brassica oleracea* L.; temperature-induced reversal of dominance of variegation in "ornamental kale", *B* 34.
- α -Bromotriphenyl-ethylène; différence d'activité oestrogène entre l' α -bromotriphenyl-ethylène et un de ses analogues pentadéutérié, *B* 392.
- Bronchial Astma, v. Mast cells.
- Bronchitis, v. Mast cells.
- Brucella antigen, v. Immunology.
- Bush-«C»-System, v. Catechol amines.
- Butazolidinwirkung auf Enzyme, *B* 180.
- BZ-55, v. N-sulphonyl-N-butylurea.
- C^{14} ; the binding of C^{14} labelled bacterial polysaccharide to serum proteins, *B* 104.
- Ca, v. Heart-Beat, Contraction.
- Ca-Ablagerung im Knochen, v. Calcium.
- Cacteen, v. *Nopalea cochinellifera*.
- Calcium; effects of stable calcium and strontium on deposition of calcium-45 and strontium-89 in bone, *B* 313.
- Calf, v. Thymus histone fractions.
- Cancer Congress, new developments in cancer research. Report on the chemotherapy section of the VIIth International Cancer Congress, *A* 294.
- Cancer-producing substances, v. Histamine et carbures.
- Cancer Research, new developments in cancer research, *A* 285.
- Capillary endothelium; behavior of capillary endothelium during dextran induced oedema, *B* 391.
- Carbohydrase, a simple method for the assay of carbohydrases, *B* 123.
- Carbohydrasebestimmung, a simple method for the assay of carbohydrases, *B* 123.
- Carbohydrate, v. *Nopalea cochinellifera*.
- Carbon tetrachloride poisoning, v. Gravity of liver.
- Carbures cancériges et Histamine, *B* 219.
- Carcinogenesis, v. *para*-Phenylenediamine Oxydase.
- Carcinoma, v. Cancer research, Tumour pathogenesis, Cancer congress.
- Carcinoma of Ehrlich, v. Peroxides.
- Carcinus maenas*; hormonale Beeinflussung des Stoffwechsels bei *Carcinus maenas*, *B* 191.
- Cardiac Damage; effects of different vegetable fats on the cardiac damage caused by pyridoxine deficiency, *B* 76.
- Carrageenine, v. Granuloma.
- Cartilaginous matrix; regeneration of cartilaginous matrix from the dissociated chondrocytes *in vitro*, *B* 147.
- Casein; studies on a possible method of separation of γ -casein by high-speed centrifugation and its identification by agar electrophoresis, *B* 344.
- Cat, v. Hypothalamic nerve fibres.
- Catalase; catalase activity in the regenerating tail tip of *Xenopus* larvae and the effect of 3-Amino-1,2,4-triazole, *B* 379.
- Catechol amines; a method of separation and estimation of catechol amines in urine, *B* 80.
- Catecholamines, v. Histamine.
- Cathepsin; increase of the cathepsin activity of the liver and of the skeletal muscle of rats treated either with 2,4-dinitrophenol or with bacterial lipopolysaccharide, *B* 182.
- Cells cultivated *in vitro*; maintenance of the ability of cells cultivated *in vitro* to commence formation of antibodies, *B* 62.
- Centrifugation high-speed, v. Casein.
- Centrifugazione dell'uovo, v. *Ciona*.
- Cerebellar splitting; effects of midline cerebellar splitting and of lesions in cerebral cortex on cerebellum cholinesterase activity, in the albino rat, *B* 442.
- Cerebellum; effects of chronic lesions of the peduncles on cerebellum cholinesterase activity, in the albino rat, *B* 441.
- Cerveau, v. Psilocybine.
- «Cerveau isolé» Cat; changes of evoked potentials in lateral geniculate body and visual cortex during repetitive photic stimulation in the «cerveau isolé» Cat, *B* 479.
- Chemotaxis; leukozytenemigrationsfördernde Wirkung durch Leukozytenschädigung, *B* 468.
- Chickens, v. γ -Globulin.
- Chloramphenicols; le dédoublement par entraînement. La notion de sursaturation «rémanente», *D* 38.
- Chlorogensäure, v. Tyrosinase.
- Chlorophyll; the photoelectric theory of photosynthesis. IV. The chromophore area of chlorophyll, *B* 16.
- Chloroplasts, v. Homogenisation.
- Chlorpromazin; der Einfluss von Chlorpromazin auf die oxydative Phosphorylierung vom Tumormitochondrien, *B* 376.
- Choleretic effects; comparison of choleretic effects of CYN and Na-dehydrocholate, *B* 135.
- Cholesterol, v. Diphenylethylacetic acid.
- Cholesterol synthesis, v. Fatty acid synthesis.
- Choline esters; a suggested mechanism for the action of choline esters on animal organs, inferred from a study of the effect of choline-, β -methylcholine-, and thiocholine-esters, *B* 430.
- Cholinesterase in human salivary glands, *B* 426.
- ; v. $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$.
- Cholinesterase activity, v. Cerebellum, Cerebellar splitting.
- Chondrocytes, v. Regeneration.
- Chromatographic analysis of urinary melanin pigment, *B* 261.
- Chromatographie; die Anwendung der wiederholten Entwicklung zur Trennung der Steroide auf dem Papier, *B* 460.
- Chromatography, v. Menhaden oil.
- Chromobacterium prodigiosum*, v. *Serratia marcescens*.
- Chromophore area, v. Photosynthesis.
- Chromosomen, v. *Drosophila subobscura*.
- Chromosomenzahl; karyotype in two Himalayan species of *Polygonatum*, *B* 419.
- Chromosomes deficiencies induced with Myleran, *B* 310.
- CIBA 5864 - S U, a new synthetic antihypertensive agent, *B* 267.
- α -Cicloesil butirrico acido; studio farmacologico di un nuovo coleretico derivato dall'acido α -cicloesil butirrico, *B* 262.
- Cinarina, v. CYN.
- Cinobufagin; Konstitution des Cinobufagins, *B* 297.
- Ciona intestinalis*; normal larvae obtained from dark fragments of centrifuged *Ciona* eggs, *B* 122.
- Citric acid content; the citric acid content of embryos of *Rana esculenta*, *B* 57.
- Citric acid cycle, v. Bernsteinsäure.
- Clivage multipolaire, v. Spindles multipolar.
- Clonic activity; effects of thalamic stimulation upon the rate, duration and synchronization of clonic activity of the two independent cortical foci, *B* 119.
- Clupea harengus* L., v. Nystagmus.
- CO_2 , v. Bicarbonate Excretion.
- $p\text{CO}_2$; measurement of tissue $p\text{CO}_2$ in the brain, *B* 306.
- Coagulation of blood, v. Blutgerinnung.
- CoCl_2 ; effect of cobaltous chloride on the blood sugar level and the islet cells in rats, *B* 340.
- Coelenterates; spawning in coelenterates, *B* 11.
- Cogitations; *D* 203, *D* 237, *D* 275, *D* 363.
- Colchicin; the effect of colchicine on plasma unesterified fatty acids, *B* 26.
- Coleretico derivato; studio farmacologico di un nuovo coleretico derivato dall'acido α -cicloesil butirrico, *B* 262.
- Colorazione, v. Mitochondria.
- Colour, v. Farintegrator.
- Colour-Change, v. Pterine.
- Colour reading; on the possibilities of estimating the approximate age of Macedonian opium by means of a simple colour reading, *B* 319.
- Condensation nuclei; the discovery of atmospheric condensation nuclei by Paul-Jean Coulter in 1875, *D* 362.
- Congressus; geochemical symposium, *B* 200.
- ; Internationales Biometrisches Seminar, *D* 244.
- ; *D* 406.
- Conic frustum, v. Rotationskörper.
- Connective tissue, v. Aminoacetonitrile.
- Conservation, v. Glycerine.
- Contraction; calcium and the activation of contraction, *B* 128.
- ; v. Muscle contraction.
- Convulsion; noise induced convulsions in mice, *B* 320.
- Copper complex, v. Leucemic mice.
- Copper content; correlation between *para*-phenylene diamine oxidase activity and the copper content of rat serum, *B* 21.
- Corpus striatum, v. Dopamine.

Corrigenda, D 84.

Cortical foci, effects of thalamic stimulation upon the rate, duration and synchronization of clonic activity of the two independent cortical foci, B 119.

Corticogram, v. Elektrocorticogram.

Corticosteroide; Porter-Silber-Reaktion mit C₁₆ substituierten Corticosteroiden, B 71.

Corticosteroids and the radiation effect in regenerating liver of the rat, B 189.

Corticosteron; kompetitiver Antagonismus zwischen g-Strophanthin und Corticosteron an isolierten Streifen von Rattenarten, B 73.

Costal cartilage; the response of costal cartilage to changes in hormonal environment, B 116.

Cuivre, v. Copper.

Crayfish, v. PicROTOXIN, γ -aminobutyric acid.

Cucumber tendril – a new test organ for gibberellic acid, B 184.

Cyclophorase, v. Hepatic cyclophorase.

CYN; comparison of choleretic effects of CYN and Na-dehydrocholate, B 135.

Cysteamine-N-Essigsäure, ein neuer Strahlenschutzstoff, B 32.

Cytochrome h from *Aplysia depilans* L., B 18.

Cytochromoxydase, v. Butazolidinwirkung.

D 860; a contribution on the mode of action of D 860, B 190.

D-antigen; the demonstration of D-antigen in human leukocytes, B 61.

Darmvirose; v. Virose cytoplasmique.

Decamethonium; turbidimetric detection of decamethonium, B 393.

Decapeptide; synthesis of a decapeptide from the polymyxin series, B 334.

Decrement Funktion; on the decrement funktion of an action potential in a volume conductor, B 352.

Dédoublément par entraînement; la notion de sursaturation «rémanente», D 38.

Degeneration, v. Hypothalamic nerve fibres.

Dehydrogenase, v. *Borrelia recurrentis*.

Delphinine; allylic rearrangement in the pyro-isopyro change in Delphinine, B 93.

n-Demethylation, v. Hydroxylation.

Desaminierung, v. Bernsteinsäure.

Deserpidin, v. Noradrenaline.

Desoxyribonuclease; Der Einfluss von Desoxyribonuclease (DNase) auf die Grösse des penicillin-(Pc)-resistenten Anteils einer Population von *M. pyogenes* var. *aureus* Sg 511, B 200.

Deutériées Molecules, v. Bromotriphényléthylène.

Deuterohemine; apparatus for spectrophotometric microtitration application to the titration of deuterohemine, B 198.

Dextran, v. Oedema.

Diabetogene Wirkung, v. Alloxan.

Diadema antillarum, Ph.; light sensitive nerve in echinoid, B 13.

1,2-Diaryl-3,5-dioxo-pyrazolidin; Alkylierung mit Alkoholen und Raney-Nickel, B 95.

Diethylaminoacetanilides, v. Lokalanästhetika.

Diets; the effect of diets on the utilization of the food by the African giant snail, *Achatina fulica* Bowdich, B 110.

Differenzierung und Transplantatgrösse, v. Transplantation.

Diffusion-in-gel methods, v. Milk, Plasma.

3 β ,16 α -dihydroxyallopregnan-20-one; preliminary Note on certain pharmacological properties of 3 β ,16 α -dihydroxyallopregnan-20-one, B 301.

Diluter of Semen; a simplified method of preparing buffered egg-yolk extracts used as diluter for human and bull semen, B 357.

2,4-Dinitriphenol, v. Cathepsin.

3-4 Dioxiphenyl-alanine; an antagonism between 3-4 dioxiphenylalanine (DOPA) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP), B 424.

Dipalmitoyl- α -lecithin, v. Lecithin.

2-4,4-diphenyl-imidazolidin-5-ones, v. Benzil.

Diphenylethylacetic acid; effect of diphenylethylacetic acid on cholesterol and fatty acid biosynthesis in isolated perfused liver, B 33.

3-5,5-diphenyl-glycocyaninidines, v. Benzil.

Diploidy, v. Yeasts.

Disodium Ethylenediamine Tetraacetate, v. EDTA-Na₂.

Disputantum, B 272, B 447.

Dominance, reversal, v. *Brassica oleracea* L.

DNase, v. Desoxyribonuclease.

DNS, v. *Vicia faba*.

DOPA, v. 3-4 Dioxiphenylalanine.

Dopamine; occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues, B 10.

Doubling Step; the factor time in the growth of living substances, A 1.

Dregamine; alkaloids of apocynaceae IV. dregamine, a new alkaloid from *Voacanga dregei* E. M., B 414.

Drosophila, v. Sexual preference.

Drosophila melanogaster; two new pterinic pigments in *Drosophila melanogaster*, B 465.

Drosophila subobscura, über den Auslesewert chromosomaler Strukturtypen von *Drosophila subobscura* unter experimentellen Bedingungen, B 9.

Ear Movements; optically aimed ear movements in the rabbit, B 399.

Echinoid, v. *Diadema antillarum* Ph.

EDTA-Na₂; the local oedema-producing effect of disodium ethylenediamine tetraacetate, B 56.

Egg, v. Sea urchin.

Eggs, v. Sexual behaviour.

Egg-shell, v. *Fasciola hepatica* L.

Egg-Yolk Extracts; a simplified method of preparing buffered egg-yolk extracts used as diluter for human and bull semen, B 357.

Ehrlich Cancer heterotransplant; antibodies in the course of resorption of the Ehrlich cancer heterotransplant in rats, B 337.

Ehrlich-Ascites-Karzinom, v. Peroxides.

Eiweissstoffwechsel; über den Einfluss des D,L-Methionin-sulfoximins auf den Eiweissstoffwechsel bei Erbsen, B 133.

Elastase; über die Wirkung der Elastase auf die Blutgerinnung, B 122.

Elektrochromatographie, v. Blutserum.

Electrocorticogram; the relationship of lateral geniculate activity to the electrocorticogram in the presence or absence of the optic tract input, B 163.

Elektroencephalographische Methode, zur pCO₂-Druckbestimmung im Gehirn bei Katzen, B 306.

Electrophoresis, v. Milk.

Electrophorèse en gel d'amidon, v. Analyses immunoélectrophorétiques.

Electrophoresis; paper electrophoresis separation of the soluble proteins of rat muscle sarcosomes, B 461.

Embryonalentwicklung der Termite *Kaloterms flavicollis*, B 474.

Embryos; the citric acid content of embryos of *Rana esculenta*, B 57.

Endocrine control, v. Sexual behavior.

Endometrium Cells; a method of reducing the fibrinolytic activity of endometrium cells in plasma clot tissue culture, B 159.

Enolase; attività enolasica del plasma e del fegato nell'epatite sperimentale da virus MV-3 Craig, D 201.

Endospores, v. Antigenic substances.

Entwicklung, v. Musculature.

Enzimatica ossidasi dei grassi; meccanismo dell'azione attivatrice esplicata dal Guanosintrifosfato sui sistemi enzimatici ossidasi dei grassi. Nota IV, B 64.

–; v. fumarato, v. succinato.

Enzyme; Beitrag zur Butazolidinwirkung auf Enzyme, B 180.

Enzym-Adaptation, v. Diets, *Achatina fulica*.

Epiandrosteron; on the excretion of 17-ketosteroids in guinea pigs, B 188.

Epidermisproliferation; Hemmung der experimentellen, testosteronbedingten Epidermisproliferation an der weiblichen Ratte durch ein synthetisches Phenanthrenderivat mit anti-androgener Wirkung, B 264.

Epididymales Fettgewebe, v. Fettgewebe, Insulin-Aktivität.

Epilepsie, v. Monamine oxydase.

Eptoformazione non ossidativa; influenza del Mg⁺⁺ sulla «eptoformazione non ossidativa» nel muscolo scheletrico, B 59.

Erbphänotypen, v. Phenocopy.

Erbsen, v. Eiweissstoffwechsel.

ERG-Untersuchungen; die Bedeutung konstanter Temperaturbedingungen für ERG-Untersuchungen an Kleinsäugern, B 269.

Ergebniswahrscheinlichkeiten, ein Nomogramm zur Kombination mehrerer –, B 79.

Ergometrine; metabolites of LSD and ergometrine, B 111.

Erythrocyten, v. Insulin.

–; phenothiazine derivatives as inhibitors of the glucose oxidative pathway in human erythrocytes, B 138.

- Erythrocytes, v. Hemolysis.
E. coli, v. Formaldehyde.
Escherichia coli; comparaison de l'activité respiratoire d'*Esch. coli* pendant la bactériolyse due aux bactériophages de la Série T₁ à T₇, B 181.
 Ethylen Glycol cyclic Phosphate, v. Transesterification.
 Excretion, v. 17-Ketosteroids.
 Experientia maiorum, D 362.
 Experimentis, Pro —, B 79, 80, 123, 158, 159, 161, 235, 274, 357, 358.
 Explant, v. Gastrula.
 Extractibility of calf thymus histone fractions, B 139.
 Extremalprobleme; neue Extremalprobleme über konvexe Rotationskörper, D 203.
 Eye of the herring, v. Nystagmus.
- F**arbanpassung, v. Pterine.
 Farbintegrator; Spektraler Farbintegrator, B 52.
 Farbmusterumschlag auf der Molluskenschale, B 178.
Fasciola hepatica; histochemistry of mehlis' gland and egg-shell formation in the liver fluke *Fasciola hepatica* L., B 464.
 Fat Diets, v. Gravity of liver.
 Fat diet, high — and the development of obesity in albino rats, B 444.
 Fats v. Vegetable fats.
 Fatty acids; the effect of colchicine on plasma unesterified fatty acids, B 26.
 Fatty Acid Synthesis; effect of single and chronic thyroxine injection on fatty acid and cholesterol synthesis in mice, D 359.
 Fegato v. Albumine synthesis.
 Fertilization v. Immunochemical analysis.
 Fettgewebe; Messung der Serum-Insulin-Aktivität mit epididymalem Ratten-Fettgewebe *in vitro*, B 256.
 Fettsäuren v. Fatty acids.
 Fettsäureoxydation v. Guanosintrifosfato, Fumarato, Succinato, G.T.P.
 Fettsäuresynthese, v. Fatty acid synthesis.
 Fibrinolyse im Kammerwasser menschlicher und tierischer Augen, B 130.
 Fibrinolytic activity; a method of reducing the fibrinolytic activity of endometrium cells in plasma clot tissue culture, B 159.
 Fibroblastenwachstum, v. Fibrinolytic activity.
 Finson Memorial Congressus, D 406.
 Fixation of certain heterogenous antigenic substances on bacterial cells and endospores, B 305.
 Flavopereirin; Synthese des Flavopereirins, B 127.
 Flexion Reflex; the relationship between the flexion reflex and certain ascending spinal pathways, B 195.
 Fluorometric Determination; the interference of phenols in the fluorometric determination of nucleotides, B 158.
 Fluoreszenz Antikörper Methode, v. D-antigen.
 Foot-and-mouth disease, v. Maul- und Klauenseuche Virus.
 Formaldehyde and formyl group intermediates of the oxidation of glyoxylate by living yeast and *E. coli* cells, B 222.
 Formation of antibodies; maintenance of the ability of cells cultivated *in vitro* to commence formation of antibodies, B 62.
 Formyl Group and formaldehyde intermediates of the oxidation of glyoxylate by living yeast and *E. coli* cells, B 222.
 Foveal Structure; a peculiar nystagmus and a corresponding foveal structure in the eye of the herring (*Clupea harengus* L.), B 443.
 Fractions protéiques du serum; analyses immunoélectrophorétiques des fractions protéiques du sérum humain séparées par électrophorèse en gel d'amidon, B 59.
 Frogs heart; calcium and the activation of contraction, B 128.
 Froschherzventrikel, v. Contraction.
 Fructose and fructolysis in human semen determined chromatographically, B 314.
 Fructolysis, v. Semen human.
 Fumarato, ed il succinato quali regolatori dei sistemi enzimatici ossidasici dei grassi. Nota V, B 65.
 Funiculus dorsolateralis, identification of a third subdivision of the dorsal spino-cerebellar tract, B 195.
- G** 27032, v. Kreislaufwirkung.
 Gallen; Gallen und Gallensäuren. Papierchromatographische Untersuchungen, D 278.
 Gallensäuren; Gallen und Gallensäuren. Papierchromatographische Untersuchungen, D 278.
 Ganglioplegische Wirkung, v. Polymethylcyclohexylamine.
Gasterosteus aculeatus, the effect of eggs on the sexual behaviour of the male three-spined stickleback. (*Gasterosteus aculeatus*), B 115.
Gastrothylax crumenifer; occurrence of a pigment-layer in *Gastrothylax crumenifer*, B 176.
 Gastropods, v. *Aplysia depilans*.
 Gastric ulcers; influence of iproniazid pretreatment on formation of gastric ulcers by reserpine in the rat, B 73.
 Gastrula; the formation of two independent notochords in an explant taken from the dorsal blastoporus area of an early gastrula of amphibia, B 475.
 Gastrulation, v. Housefly.
 Gehirnamine; an anticonvulsant effect of monamine oxydase inhibitors, B 145.
 Genuine glycoside, v. Lanatosid D.
 Geniculate Activity; the relationship of lateral geniculate activity to the electrocorticogram in the presence or absence of the optic tract input, B 163.
 Geniculate body, v. «Cerveau isolé», Cat.
 Geschmacksblindheit, v. Taste-Blindness.
 Geschmacksschwelle, v. Taste-Blindness.
 Geschlechtsbestimmung; über die Zytologie der Parthenogenese und der Geschlechtsbestimmung bei der Gallmücke *Oligarces paradoxus* Mein., B 260.
 Gewebsatmung; Temperatur als wesentlicher Parameter für die Grössenabhängigkeit von Lebensvorgängen, B 100.
 Gewebskulturen, v. Tissue culture.
 Gibberellic acid; a new test organ for gibberellic acid, B 184.
 Glare effekt; a simple objective method for determination of the glare effect, B 358.
 Gliedmassenmuskulatur, v. Musculature.
 Gliossilato, v. Glyoxylate.
 γ -Globulin, human; immunological unresponsiveness in chickens induced by human γ -globulin, B 425.
 Globulo rosso, v. Erythrocyten.
 Glucose, v. Erythrozytes, *Venus mercenaria*.
 Glucose, v. Hyperglycemia.
 Glucose uptake, v. Insulin.
 Glycerine; la conservation de la vie par le froid, A 449.
 Glycin-C¹⁴; protein turnover in glycin C¹⁴-labelled Landschütz ascites tumor cells, B 107.
 Glycogen; das Verhalten des Glycogens bei linksventriculärer Hypertrophie nach artifizieller peripherer Widerstandserhöhung, B 394.
 Glycolaldehyde; probable mechanism of the oxidation of acetate to glycolate by the way of the glycolaldehyde, B 388.
 Glycoproteinogram; the electrophoretic distribution of protein-bound carbohydrates during attacks of asthma bronchiale, B 197.
 Glycoprotéines sériques dans le granulome expérimental provoqué par la carrageenine, B 385.
 Glyoxylate; formaldehyde and formyl group intermediates of the oxidation of glyoxylate by living yeast and *E. coli* cells, B 222.
 Goldhamster, v. Aminoacetonitrile.
 Gonadotropine; analyse immunoélectrophorétique de la gonadotropine choriale humaine, B 480.
 Gonophoren — Entleerung, v. Spawning.
 St. Gothard, v. Halos pléochroïques.
 Gramin, v. Flavopereirin.
 Granuloma; les glycoprotéines sériques dans le granulome expérimental provoqué par la carrageenine, B 385.
 Granites, v. Halos pléochroïques.
 Graphit, v. Quecksilberspuren.
 Gravity of liver; the specific gravity of liver and its relation to the fat content following high fat diets and carbon tetrachloride poisoning, B 445.
 Growth; the factor time in the growth of living substances, A 1.
 G.T.P., v. Guanosintrifosfato.
 Guanidine; über die Orientierung bei der Kondensation von Benzil mit monosubstituierten Guanidinen, B 412.
 Guanosintrifosfato; meccanismo dell'azione attivatrice esplicata dal Guanosintrifosfato (G.T.P.) sui sistemi enzimatici ossidasici dei grassi. Nota IV., B 64.
 —; quale attivatore dei sistemi enzimatici ossidasici dei grassi, Nota III, B 28.
 Guatambuine; an alkaloid of *Aspidosperma longepetiolatum* Kuhl., B 179.

- Haem-protein linkage**; a contribution to the problem of the haem-protein linkage in haemoglobin, *B* 272.
- Hämagglutination; Nachweis von Nahrungsmittel-Antikörpern mittels der Hämagglutination, *B* 108.
- Haemoglobin; a contribution to the problem of the haem-protein linkage in haemoglobin, *B* 272.
- Hämoglobinwerte, v. Colchicin.
- Hämolyse, v. Antiproteasen.
- Hallucinogene, v. Psilocybine.
- Halos pléochroïques; age des halos pléochroïques de quelques granites tertiaires de la Toscane, *B* 8.
- Halos pléochroïques; étude préliminaire des halos pléochroïques de quelques roches métamorphiques et éruptives du St-Gothard, *B* 214.
- Haploidy, v. Yeasts.
- Harmalin; die Wirkung von Harmalin auf die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin im Herzen, *B* 428.
- ; v. Antagonismus.
- Harn; über die villikininartige Wirkung des Harnes, 479.
- ; v. Urine.
- Hartmann, C. G.; contributions to the physiology of reproduction, *D* 407.
- Heart, v. *Venus mercenaria*.
- Heart-Beat; effect of increasing the calcium concentration during a single Heart-Beat, *B* 128.
- Heart muscle cells; early functional differentiation of heart muscle cells, *B* 427.
- Heart-rate, v. Kreislaufwirkung.
- Hefe, v. Yeasts.
- Heilschlaf, v. Therapeutic sleep.
- Hemmstoffe, v. Phenothiazine Derivatives, Monoaminoxidase.
- Hemolysis; observations on spontaneous hemolysis in shed blood, *B* 433.
- Heparin; influence of Heparin and Serotonin on basophil leukocytes of rabbit blood, *B* 343.
- Hepatic cyclophorase activity in rats treated with 1,2,3,4-tetrahydro- β -naphthylamine (THNA), *B* 331.
- Hepatitis; attività enolasica del plasma e del fegato nell'epatite sperimentale da virus MHV-3 Craig, *D* 201.
- Hepatocarcinogens; effect of hepatocarcinogens on rat serum *para*-phenylene diamine oxidase and xanthine dehydrogenase, *B* 20.
- Hépatome ascitique; action d'un hépatome ascitique du rat sur les acides nucléiques du pancréas et du rein, *B* 140.
- Hepatopancreas, v. Cytochrome.
- Heteroauxine, v. 3-Indole-acetic acid.
- Herz, v. Harmalin.
- , v. Kaninchenherz, Rat heart, Cardiac damage.
- Herzautomatie, v. Automatie.
- Herzglykoside; die Wirkung von Herzglykosiden und Kalzium auf den Kaliumtransport im Herzmuskel, *B* 97.
- Hexosamine, v. Aminoacetonitrile.
- Hexokinase; zur Metallspezifität der Hexokinase, *B* 96.
- Hexose-Phosphate, v. Eptóformazione non ossidativa.
- t-Hexylamine; substituierte t-Hexylamine als neuer Typ hypotensiv wirksamer Verbindungen, *B* 215.
- Hg, v. Quecksilberspuren.
- Hibernation; la conservation de la vie par le froid, *A* 449.
- Hirnarterien, v. Blood supply.
- Hirntätigkeit, elektrische; Veränderungen der elektrischen Hirntätigkeit bei Katzen nach Röntgentotalbestrahlung (400 r), *B* 397.
- Histamine; formation of histamine in a canine mastocytoma, *B* 31.
- Histamine et carbures cancérigènes, *B* 219.
- Histamine; catecholamines and histamine in vascular tissue of normal and depancreatised dogs, *B* 389.
- Histidin-decarboxylase, v. Histamine.
- Histone, v. Thymus histone fractions.
- Historical note; the discovery of atmospheric condensation nuclei by Paul-Jean Coulier in 1875, *D* 362.
- Holz, v. Wood.
- Homogenisation; Untersuchungen an saponinhaltigen Homogenaten, *B* 105.
- Hormonal environment; the response of costal cartilage to changes in hormonal environment, *B* 116.
- Hormone, v. *Carcinus maenas*.
- Housefly; gastrulation in the housefly. *Musca vicina*, Macquart, *B* 226.
- 5-HT, v. *I.S.D* 25.
- 5-HTP, v. 5-hydroxytryptophan.
- Hühnerembryonen, v. Regeneration.
- Hühnerherzen, embryonale; early functional differentiation of heart muscle cells, *B* 427.
- Human leukocytes; the demonstration of D(Rh) antigen in human leukocytes, *B* 61.
- Hydractinia echinata*, v. Spawning.
- Hydrierung, v. Monobenzenoide.
- Hydrocortisone, v. Hormonal environment.
- 17-Hydroxycorticoids, v. Porter-Silber-Reaktion.
- 4-Hydroxy-dimethyl-tryptamine, v. Psilocybine.
- 10-Hydroxy- A^2 -decanoic acid in the honeybee (*Apis mellifera*), *B* 421.
- 3- β -Hydroxy-14,15 β -epoxy-16 β -acetoxy-bufa-20,22 dienolide, v. Cinobufagin.
- 5-Hydroxy-indole acetic acid; increased excretion of 5-hydroxy-indole acetic acid after administration of 3-indole-acetic acid (heteroauxine), *B* 217.
- 17-Hydroxy-20-keto-steroids; conformational control of bond migration in the D-homo rearrangement of 17-hydroxy-20-keto-steroids, *D* 237.
- ; conformational control of bond migration in the D-homo rearrangement of 17-hydroxy-20-keto steroids, *B* 447.
- Hydroxylation and N-demethylation of N,N-dimethyltryptamine, *B* 216.
- Hydroxyphenazine, v. Leucemic mice.
- p*-Hydroxyphenyl-Brenztraubensäure, v. Lignin.
- α -(1-Hydroxy-phenyl-cyclohexyl) butyric acid, v. α -cicloesil butirrico acido.
- Hydroxyprolin, v. Aminoacetonitrile.
- 5-Hydroxytryptamine; response of adrenal and preputial glands of rats to administration of 5-hydroxytryptamine, *B* 193.
- ; increase of free 5-hydroxytryptamine in blood plasma by reserpine and benzoquinolizine derivative, *B* 477.
- 5-Hydroxytryptamine; the effect of substance *P* on the amount of 5-hydroxytryptamine in the gut, *B* 186.
- 5-Hydroxytryptamine, v. Metabolism in the brain.
- 5-Hydroxytryptophan; an antagonism between 3-4 dioxypheylalanine and 5-hydroxytryptophan, *B* 424.
- 3-Hydroxytyramin; on the distribution in brain of monoamines and of enzymes responsible for their formation, *B* 382.
- 3-Hydroxytyramine-1- C^{14} ; the metabolism of 3-hydroxytyramine-1- C^{14} in brain tissue homogenates, *B* 254.
- Hypochloremic alkalosis; effect of potassium salts administration on the renal excretion of bicarbonate during acute respiratory acidosis and hypochloremic alkalosis in the dog, *B* 232.
- Hyperglycaemia; importance des modifications de la glycémie dans la régulation de la vitesse d'absorption de solutions de glucose de différentes concentrations chez l'animal intact, *B* 192.
- ; v. $CoCl_2$.
- Hyperglykaemie, v. Hyperglycaemia.
- Hyperphagie, v. Appetite.
- Hyperplastic alveolar nodules; induction of lactation in pre-cancerous hyperplastic alveolar nodules in the mammary gland of C3H/He CRGL mice, *B* 155.
- Hypertrophie; das Verhalten des Glycogens bei linksventriculärer Hypertrophie nach artifizieller peripherer Widerstandserhöhung, *B* 394.
- Hypertrophisches Kaninchenherz, v. Nukleinsäuregehalt.
- Hypoglossus, v. Tongue muscles.
- Hypoglycemia, v. Metahexamide.
- Hypophysectomie, v. Hormonal environment.
- Hypotensive Wirkung, v. Polymethylcyclohexylamine, Indol-derivate.
- Hypotensive action, v. Indolderivate.
- Hypotensiv wirksame Verbindungen, v. t-Hexylamine.
- Hypothalamic nerve fibres in the pars tuberalis and pia-arachnoid tissue of the cat and their degeneration pattern after a lesion in the hypothalamus, *B* 36.
- Hypothalamus, v. Pars tuberalis.
- Ibogain, v. Voacristin.
- Iboxygain v. Voacristin.
- 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphtylindol; über die Kreislaufwirkung des 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphtylindol beim gesunden Menschen, *B* 69.
- Iminazole; antigen-antibody interaction at specific binding sites: a mechanism involving iminazole, *B* 304.
- Immunoelektrophorese, v. Milk.
- Immunochemical analysis of the surface of the sea urchin egg—an approach to the study of fertilization, *A* 41.
- Immuno-électrophorèse; étude immuno-électrophorétique de l'uromucoïde, *B* 226.

- v. Gonadotropine.
 Immunology of toxemias of pregnancy. I. Findings of organ-specific antibodies, *B* 24.
 ; of toxemias of pregnancy. II. Immunological reactivity in eclamptic conditions, *B* 61.
 Immunological analysis of bovine blood serum and milk, *B* 471.
 Immunological unresponsiveness in chickens induced by human γ -Globulin, *B* 425.
 Incorporation of ^{35}S , v. ^{35}S .
 Indolderivate; neue substituierte Indolderivate mit sympatholytischer und blutdruckaktiver Wirkung, *B* 66.
 3-Indole acetic Acid; increased excretion of 5-hydroxy-indoleacetic acid after the administration of 3-indole-acetic acid (Heteroauxine), *B* 217.
 Influenza-Virus; zur Gestalt des Influenza-Virus, *B* 467.
 Informations; Congressus, *B* 200.
 Innervation, v. Tongue muscles, Nebennierenmark.
 Inositol; *myo*-inositol in the biosynthesis of benzyl-penicillin by the mycelial suspensions of *Penicillium chrysogenum*, *B* 22.
 Insektorubin, v. *Anacridium aegyptium* L.
 Insulin; effect of insulin on potassium transfer in human and chicken erythrocytes, *B* 144.
 –; action of insulin *in vitro* on the glucose uptake of the spinal cord of the rat, *B* 439.
 Insulin-Aktivität; Messung der Serum-Insulin-Aktivität mit epididymalem Rattenfettgewebe *in vitro*, *B* 256.
 Interferenzmikroskopische Trockengewichtsbestimmung, v. Trockengewichtsbestimmung.
 Intra-nicht-permutierende Membrane, v. Membranpotentiale.
 Ionophone; ozone production by a corona-type loudspeaker and its toxic effects in mice, *B* 481.
 Ion Adsorption and Excitation II, *B* 440.
 Ionenaustauscherharze; über die Trennung von Phenolderivaten an Ionenaustauscherharzen, *B* 375.
 Iproniazid; influence of iproniazid pretreatment on formation of gastric ulcers by reserpine on the rat, *B* 73.
 Iproniazid and experimental lathyrism, *B* 350.
 Islet Cells, v. CoCl_2 .
 Isoptères; l'évolution de la symbiose chez les isoptères, *A* 365.
- K**alium, v. Kaliumtransport.
 Kaliumtransport im Herzmuskel; die Wirkung von Herzglykosiden und Kalzium auf den Kaliumtransport im Herzmuskel, *B* 97.
Kaloterms flavicollis, v. Embryonalentwicklung.
 Kalzium, v. Herzglykoside.
 Kaninchen, v. Rabbit Blood.
 Kaninchenherz; über den Nukleinsäuregehalt des normalen und hypertrophischen Kaninchenherzens, *B* 70.
 Kammerwasser; Fibrinolyse im Kammerwasser menschlicher und tierischer Augen, *B* 130.
 Kapillaren, v. Oedema.
 Karzinom-Resorption, v. Ehrlich cancer heterotransplant.
 Karyotype; Karyotype in two himalayan species of polygonatum, *B* 419.
 Katze, v. Spinal pathways.
 Kehlkopfmuskeln; der elektrophysiologische Nachweis der propriozeptiven Muskelafferenz und des monosynaptischen Reflexbogens der inneren Kehlkopfmuskeln, *B* 117.
 Keimungstest; die Anwendung statistischer Methoden bei der Entwicklung eines Keimungstests mit Pilzsporen und Blütenstaubkörnern, *A* 85.
 α -Ketoglutarate, v. G. T. P.
 Keto-Säuren, v. Adenosinophosphoamidat.
 17-Ketosteroids; on the excretion of 17-ketosteroids in guinea pigs, *B* 188.
 Kidney slices, v. *p*-Aminohippuric acid.
 Komplement-Hemmung, v. Antiproteasen.
 Kondensation, v. Benzil.
 Koronarkreislauf; Interartielle koronare Anastomosen, *B* 309.
 Koronarsklerose, v. Anastomosen.
 Knorpel; der Einbau von radioaktiv markiertem Schwefel (^{35}S) in den Knorpel normaler und Vitamin-C-frei ernährter Meerschweinchen, *B* 345.
 Knorpelgewebe, v. Regeneration.
 Körpergröße; Temperatur als wesentlicher Parameter für die Größenabhängigkeit von Lebensvorgängen, *B* 100.
 Komplementbindungsreaktion, v. Hämagglutination.
 Krampfanfälle, v. Schallwirkung.
 Krebse, v. Crayfish.
 Krebsforschung, v. Carcinoma.
- Kreislaufwirkung; Über die Kreislaufwirkung des 1-Imidazolylmethyl-2- β -naphtylindol (G 27032) beim gesunden Menschen, *B* 69.
 Krotonaldehyd, v. Nicotinic aldehyde.
 Kücken, v. γ -Globulin.
 Kuhmilch, v. Milk.
 Kyphoskoliosen; production of spinal curvatures in rats by chemically dissimilar substances, *B* 112.
- L**aboratorio, Pro –, *B* 198.
 Lactation; induction of lactation in precancerous hyperplastic alveolar nodules in the mammary gland of C3H/He CRGL mice, *B* 155.
 Lanatosid; ein Beitrag zur Kenntnis von Lanatosid D, *B* 112.
 Landschütz ascites tumor cells, v. Protein turnover.
 Langerhanssche Inseln, v. CoCl_2 .
 Larynx, v. Kehlkopfmuskeln, innere.
 Larvae; normal larvae obtained from dark fragments of centrifuged *Ciona* eggs, *B* 122.
 Lathyrismus; iproniazid and experimental lathyrism, *B* 350.
 Leaf roll disease, v. Rollkrankheit.
 Leben, v. Origines de la vie.
 Leber; Nebennierenfunktion und Veränderungen der Leber nach Röntgenbestrahlung, *B* 153.
 Lesions, chronic. –; effects of chronic lesions of the peduncles on cerebellum cholinesterase activity, in the albino Rat, *B* 441.
 Leucemic mice; the behavior of copper complex forming hydroxyphenazine in normal and leucemic mice, *B* 483.
 Leukocytes; metabolic interactions *in vitro* between polymorphonuclear leukocytes and pathogenic and nonpathogenic microorganisms, *B* 417.
 –, v. Chemotaxis, Phagozytose.
 Leukozytenphagozytose; Necrosin und die Leukozytenphagozytose, *B* 31.
 Leukocytes, v. Human leukocytes, Heparin.
 –; mobilization of Leukocytes into the peritoneal fluid, *B* 225.
 Lezithin; biophysikalische Studien mit synthetischem Lezithin, *B* 373.
 Life, v. Origines de la vie.
 Light sensitive nerve in an echinoid, *B* 13.
 Lignin and the formation of wood, *A* 245.
 Lipid emulsions; the effect of lipid emulsions on the blood lipoproteins of atheromatous rabbits, *B* 113.
 Lipids; "unmasking" of lipids in the cell, *B* 223.
 –; v. Serum, Mice, Menhaden oil.
 Lipoide; organotypische und phasenspezifische Verteilung ungesättigter Lipoide im Schwanz der Larve von *Xenopus laevis*, *B* 161.
 Lipoidinfusion, v. Lipid emulsions.
 Lipopolysaccharide, v. Cathepsin.
 Liver, v. Regenerating liver cells, Radiation effect.
 –; the effect of triton and diphenylethylacetic acid on cholesterol and fatty acid biosynthesis in isolated perfused liver, *B* 33.
 Lokalanästhesie, v. Acetylmessidine.
 Lokalanästhetika, Eine Serie wenig toxischer Lokalanästhetika aus der Xylocain-Reihe, *B* 270.
 LSD 25; elektromyographische Untersuchungen der Wirkung von LSD 25 auf die neuromuskuläre Reizübertragung beim Kaninchen, *B* 351.
 LSD, metabolites of LSD and ergometrine, *B* 111.
 Lysergsäurediäthylamid, v. LSD 25.
 Lysin-äthylester, v. Fibrinolytic activity.
- M**agenresektion; der Serotoningehalt im Blut bei Magenresezierten, *B* 230.
 Malonic acid, v. *Aspergillus niger*.
 Mammals; endocrine control of sexual behavior in mammals, *A* 325.
 Mammary gland, v. Hyperplastic alveolar nodules.
 Mandibulardrüsen, v. *Apis mellifera*.
 Mast cells; in bronchial tissue of man. Importance of such cells in allergic tissue injury, *B* 308.
 Mast cells; on the relation between the secretion of the perivascular mast cells and the serum level of mucoproteins, *B* 267.
 Mastocytoma; formation of histamine in a canine mastocytoma, *B* 31.
 Mastzellen, v. Mastocytoma.
 Maul- und Klauenseuche-Virus; die Infektiosität des RNS-Anteils von Maul- und Klauenseuche-Virus, *B* 155.

- Meerschweinchen, v. 17-Ketosteroids.
- Meeresboden; geology of the Pacific sea floor, *A* 205.
- Mehlis' gland, v. *Fasciola hepatica* L.
- Melanin, v. Urinary melanin.
- Membran-Potentiale; Experimentelle Feststellung dualer Potentiale an intra-nicht-permutierenden Membranen, *D* 275.
- Membranpotentiale, v. Hühnerherzen.
- Memoriam, In -, *D* 407.
- Menhaden Oil; column chromatography of lipides: Odd-numbered straight-chain fatty acids of menhaden oil, *B* 387.
- Mescaline, v. Psychopharmaka.
- Mesidintest, v. Metrial gland.
- Mesyloxy-alkane, v. Myleran.
- Metabolic Inhibitors; the effect of age on the responses of animal and plant tissues to metabolic inhibitors, *B* 355.
- Metabolism in the brain; antagonism between harmaline and long-acting monoamine Oxidase inhibitors concerning the effect on 5-hydroxytryptamine and norepinephrine metabolism in the brain, *B* 25.
- , v. *Nopalea cochinellifera*.
- Métabolisme respiratoire; relations du «métabolisme respiratoire» des bactéries et du type de bactériophage avec l'activité de substances antiphages, *B* 258.
- Metabolismus, v. *Aspergillus niger*.
- Metahexamide; on the hypoglycemic effect of metahexamide, *B* 384.
- Metal ions, v. Hexokinase.
- Metallspezifität; zur Metallspezifität der Hexokinase, *B* 96.
- D,L-Methioninsulfoximin; über den Einfluss des D,L-Methioninsulfoximins auf den Eiweißstoffwechsel bei Erbsen, *B* 133.
- Methoxypromazine (MPZ); on the urinary elimination of MPZ in man, *B* 318.
- Methylbutylamines; substituierte t-Hexylamine als neuer Typ hypotensiv wirksamer Verbindungen, *B* 215.
- 3'-methyl-p-dimethylaminoazobenzene, v. Aminoazo dyes.
- 3'-Methyl-4-dimethyl-aminoazobenzol, v. para-Phenylenediamine oxidase.
- Metrial gland and peroxydase activity, *B* 22.
- Mg⁺⁺; effect of Mg⁺⁺ on the reactivity of ribonucleic acid, *B* 413.
- , influenza del Mg⁺⁺ sulla «heptofornazione non ossidativa» nel muscolo scheletrico, *B* 59.
- MHV-3 Craig; attività enolasica del plasma e del fegato nell'epatite sperimentale da virus MHV-3 Craig, *D* 201.
- Mice, v. Serum proteins.
- Microorganisms; metabolic interactions *in vitro* between polymorphonuclear leukocytes and pathogenic and nonpathogenic microorganisms, *B* 417.
- Microtitration; apparatus for spectrophotometric microtitration application to the titration of deuterohemin, *B* 198.
- Milk; immune elektrophoretic analysis of bovine milk and purified bovine milk protein fractions, *B* 377.
- , v. Immunological analysis.
- , comparative analysis of human milk and human blood plasma by means of diffusion-in-gel methods, *B* 473.
- Milzzellen, v. Formation of antibodies.
- Mimosaceae, v. Albizziine.
- Mikrosomen, v. Rat liver.
- Mitochondria; rapid staining of mitochondria, *B* 274.
- , studies on the swelling of rat liver mitochondria in relation to tumour incidence during feeding of aminoazo dyes, *B* 316.
- Mitochondrien; über die oxydative Phosphorylierung isolierter Mitochondrien und ihre Abhängigkeit von strukturgebundenen Faktoren, *B* 71.
- , v. Citric acid content, Succinic oxidase.
- Molluskenschale; Farbmusterumschlag auf der Molluskenschale, *B* 178.
- Monoamine oxidase; an anticonvulsant effect of monoamine oxidase inhibitors, *B* 145.
- Monoaminoxidase; Abschwächung der Noradrenalin-Wirkung auf die isolierte Aorta bei Hemmung der Monoaminoxidase, *B* 265.
- , v. Butazolidinwirkung.
- Monoamino-oxydase Hemmer, v. Iproniazid.
- Monoamine oxidase inhibitors, v. Antagonismus.
- Monobenzeneide; reduction of monobenzeneid compounds by metal-ammonia-alcohol systems, *B* 126.
- Monosynaptischer Reflexbogen, v. Kehlkopfmuskeln.
- Mopazin, v. Methoxypromazine (MPZ).
- Motorik, v. Dopamine.
- MSI, v. D,L-Methioninsulfoximin.
- Mucoproteins; on the relation between the secretion of the perivascular mast cells and the serum level of mucoproteins, *B* 267.
- Murphy-Sturm Lymphosarcoma; on the contamination of the Murphy-Sturm lymphosarcoma with a pleuropneumonia-like organism, *B* 329.
- Musca domestica*, v. Benzenethiol.
- Musca vicina*, gastrulation in the housefly, *B* 226.
- Muscarine; acetylcholinesterase inhibitory activities of muscarine and muscarone derivatives, *B* 300.
- Muscarone; acetylcholinesterase inhibitory activities of muscarine and muscarone derivatives, *B* 300.
- Muskelaferenz; der elektrophysiologische Nachweis der propriozeptiven Muskelaferenz und des monosynaptischen Reflexbogens der inneren Kehlkopfmuskeln, *B* 117.
- Muscle contraction, v. Picrotoxin.
- Musculature; the embryonic origin of the intrinsic limb musculature in *Amphibia salientia*, *B* 150.
- Myleran; chromosomes deficiencies induced with Myleran, *B* 310.
- Myoglobin; a method of purifying rat myoglobin for kinetic studies, *B* 273.
- Mytilus edulis galloprovincialis*; atmungsphysiologische Untersuchungen an *Mytilus edulis galloprovincialis*, *B* 192.
- Na, v. Insulin, *Venus mercenaria*.
- Na-Dehydrocholate; comparison of choleretic effects of CYN and Na-dehydrocholate, *B* 135.
- Na-Mehrausscheidung; preliminary note on certain pharmacological properties of 3 β ,16 α -dihydroxyallopregnan-20-one, *B* 301.
- Nahrungsmittelantikörper, v. Hämagglutination.
- Narcotics, v. Psychopharmaka.
- Nebelbildung, v. Condensation nuclei.
- Nebennierenfunktion und Veränderungen der Leber nach Röntgenbestrahlung, *B* 153.
- Nebennierenmark; über die Bedeutung der Innervation für die Adrenalin-synthese im Nebennierenmark, *B* 234.
- Necrosin und die Leukozytenphagozytose, *B* 31.
- Nerve fibres, v. Hypothalamic nerve fibres.
- NiCO₃; high pressure preparation and structure of crystalline nickelous carbonate, *B* 328.
- Nicotinic aldehyde; a simple synthesis of nicotinic aldehyde, *B* 415.
- Nickelous carbonate; high pressure preparation and structure of crystalline nickelous carbonate, *B* 328.
- N,N-dimethyltryptamine, hydroxylation and N-demethylation of -, *B* 216.
- Nobelpreis für Chemie, *D* 488.
- Nobelpreis für Medizin und Physiologie, *D* 487.
- Nobelpreis für Physik, *D* 488.
- Noise, v. Convulsions.
- Nomogramm; ein Nomogramm zur Kombination mehrerer Ergebnismwahrscheinlichkeiten, *B* 79.
- Nopalea cochinellifera*; aminoacids in *Nopalea cochinellifera*, *B* 29.
- , organic acid and carbohydrate metabolism in *Nopalea cochinellifera*, *B* 30.
- Noradrenalin, v. Harmalin.
- Noradrenaline; the content of noradrenaline and adrenaline in the rat heart after administration of Rauwolfia alkaloids, *B* 75.
- Noradrenalin-Wirkung; Abschwächung der Noradrenalin-Wirkung auf die isolierte Aorta bei Hemmung der Monoaminoxidase, *B* 265.
- Norepinephrine, v. Antagonism, Metabolism.
- Notochords; the formation of two independent notochords in an explant taken from the dorsal blastoporal area of an early gastrula of amphibia, *B* 475.
- N-sulphonyl-N-butylurea; potentiating the diabetogenic effect of alloxan by N-sulphonyl-N-butylurea (BZ-55), *B* 317.
- Nukleinsäure, v. Acides nucléiques.
- Nucleotides, v. Fluorometric Determination.
- Nukleinsäuregehalt; über den Nukleinsäuregehalt des normalen und hypertrophischen Kaninchenherzens, *B* 70.
- Numal, v. Psychopharmaka.
- Nylon 6; über die Entstehung von Orientierungen in Nylon 6 durch Kontakt mit der Spaltfläche von KCl, *B* 175.
- Nystagmus; a simple objective method for determination of the glare effect, *B* 358.
- Nystagmus; a peculiar nystagmus and a corresponding foveal structure in the eye of the herring (*Clupea harengus* L.), *B* 443.

- O**besity; high-fat diet and the development of obesity in albino rats, *B* 444.
- [2-(Octahydro-1-azocinyl)-ethyl]-guandine sulfate; a new synthetic antihypertensive agent, *B* 267.
- Oedema; the local oedema producing effect of disodium ethylenediamine tetraacetate (EDTA- Na_2), *B* 56.
- Oedema; behavior of capillary endothelium during dextran induced oedema, *B* 391.
- Oestrogène; différence d'activité oestrogène entre l' α -bromotriphényléthylène et un de ses analogues pentadenté, *B* 392.
- Oligarces paradoxus*, v. Parthenogenese.
- Opium; on the possibilities of estimating the approximate age of Macedonian opium by means of a simple colour reading, *B* 319.
- Organic acid, v. *Nopalea cochinellifera*.
- Orientierungswachstum, v. Nylon 6.
- Origines de la vie, *D* 239.
- Osteolathyrogenische Substanzen, v. Kyphoskoliosen.
- Ouabain, v. g-Strophantin.
- Oursin, v. Seeigel, Vegetativisation.
- Oxalacetic-decarboxylase, v. *Aspergillus niger*.
- Oxidase activity, v. Copper, Hepatocarcinogens, Metabolism in the Brain.
- Oxidation, v. Transfer.
- Oxidation of acetate to glycolate, v. Glycolaldehyde.
- Oxydative Phosphorylierung; die oxydative Phosphorylierung isolierter Mitochondrien und ihre Abhängigkeit von strukturgebundenen Faktoren, *B* 71.
- Oxytocinase, v. Oxytocin inactivation.
- Oxytocin inactivation; inhibition of oxytocin inactivation by some peptides, *B* 298.
- Oxygen effect, v. Skin.
- Ozone production by a corona-type loudspeaker and its toxic effects in mice, *B* 481.
- P**acific, v. Sea floor.
- PAH, v. *p*-Aminohippuric acid.
- Panachierte Pflanzen, v. *Brassica oleracea*.
- Pancreas, v. Acides nucléiques, Hépatome.
- Papierchromatographie, v. Gallensäure.
- Papier-Elektrochromatographie, v. Blutserum.
- Paracentrotus lividus*, v. Phenazone.
- Para*-phenylene diamine oxidase; effect of hepatocarcinogens on rat serum *para*-phenylene diamine oxidase and xanthine dehydrogenase, *B* 20.
- ; v. Copper content.
- Parkinson-Syndrom, v. Brain tissue.
- Pars tuberalis; hypothalamic nerve fibres in the pars tuberalis and pia-arachnoid tissue of the cat and their degeneration pattern after a lesion in the hypothalamus, *B* 36.
- Parthenogenese; über die Zytologie der Parthenogenese und der Geschlechtsbestimmung bei der Gallmücke *Oligarces paradoxus* Mein., *B* 260.
- $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$; lead reactive substances in peripheral synapses, *B* 396.
- Peas, v. Eiweißstoffwechsel.
- Peau du rat, v. Skin.
- Pedogenetic development, v. Parthenogenese.
- Peduncles, v. Lesions.
- Penicillium chrysogenum*; myo-inositol in the biosynthesis of benzyl-penicillin by the mycelial suspensions of *Penicillium chrysogenum*, *B* 22.
- Penicillinresistenz; der Einfluss von Desoxyribonuclease (DNase) auf die Grösse des penicillin-(Pc)-resistenten Anteils einer Population von *M. pyogenes* var. *aureus* Sg 511, *B* 200.
- Pentachlorphenol; über die Entstehung von Orientierungen in Nylon 6 durch Kontakt mit der Spaltfläche von KCl, *B* 175.
- Peptidhormone, v. Oxytocin inactivation.
- Periplaneta americana*, v. Benzenethiol.
- Peritonealflüssigkeit, v. Peritoneal fluid.
- Peritoneal fluid; mobilization of leukocytes into the peritoneal fluid, *B* 225.
- Peroxides; the in vivo effect of some peroxides upon the mouse ascites carcinoma of Ehrlich *B* 423.
- Peroxidase activity, v. Metrial gland.
- Phagozytose, v. Leukozyten phagozytose, Necrosin, Leukozytes.
- ; Prednisolon-Na-Succinate und die Phagozytose der Leukozyten, *B* 463.
- Phénazone; végétativisation de l'œuf de l'oursin par la Phénazone, *B* 228.
- N-phenacyl-3-ethylpyridinium bromide; Synthese des Flavopereirins, *B* 127.
- Phenanthrenderivat; Hemmung der experimentellen, testosteronbedingten Epidermisproliferation an der weiblichen Ratte durch ein synthetisches Phenanthrenderivat mit antiandrogener Wirkung, *B* 264.
- Phenocopy; the phenocopy concept: Illusion or reality?, *A* 409.
- Phenoles; the interference of phenols in the fluorometric determination of nucleotides, *B* 158.
- Phenol-Derivate; über die Trennung von Phenolderivaten an Ionenaustauscherharzen, *B* 375.
- Phenothiazine derivatives as inhibitors of the glucose oxidative pathway in human erythrocytes, *B* 138.
- para*-Phenylenediamine oxidase; serum *para*-phenylenediamine oxidase and xanthine dehydrogenase levels during liver carcinogenesis in the rat, *B* 336.
- Phenylthioharnstoff, v. Taste Blindness.
- Phosphorus; rapid removal of phosphorus from sewage by activated sludge, *B* 339.
- Phosphorylierung, v. oxydative Phosphorylierung.
- Phosphorylierung, v. Tumormitochondrien.
- Photic stimulation, v. «Cerveau isolé» Cat.
- Photosynthesis; the photoelectric theory of photosynthesis. IV. The chromophore area of chlorophyll, *B* 16.
- pH-Wert, v. Microtitration.
- Phylogénie, v. Symbiose.
- Pia-arachnoid tissue, v. Pars tuberalis.
- Picrotoxin; the effect of γ -aminobutyric acid and picrotoxin on the junctional potential and the contraction of crayfish muscle, *B* 35.
- Pieris brassica*; sur une virose cytoplasmique de *Pieris brassica* L., *B* 102.
- Pigment; particulate-bound pigment of *Serratia marcescens* (*Chromobacterium prodigiosum*), *B* 143.
- , v. *Drosophila melanogaster*.
- Pigment-layer, v. *Gastrophylax crumenifer*.
- Pilzgenuss; Rauschzustände nach Pilzgenuss, *D* 363.
- Pilzsporen, v. Keimungstest.
- Piridossale fosfato, v. Pyridoxal Phosphate.
- Pisum sativum*, v. Vitamine.
- pK-Wert, v. Microtitration.
- Plasma; comparative analysis of human milk and human blood plasma by means of diffusion-in-gel methods, *B* 473.
- Pleuropneumonia-like organism, v. Murphy-Sturm lymphosarcoma.
- Poliomyelitis virus; demonstration of poliomyelitis virus in homogenates and Ureadesoxycholate lysates of cells exhibiting or lacking cytopathogenicity, *B* 415.
- Polyarthritis, v. Murphy-Sturm lymphosarcoma.
- Polygonatum verticillatum*, v. Chromosomenzahl.
- Polymerization, v. Thermal polymerization.
- Polymethylcyclohexylamine – neue hypotensiv wirksame Substanzen, *B* 54.
- Polymyxin series; synthesis of a decapeptide from the polymyxin series, *B* 334.
- Polypeptide, v. Tabakmosaikvirus.
- Porter-Silber-Reaktion mit C_{16} substituierten Corticosteroiden, *B* 71.
- Potassium, v. Kaliumtransport.
- Potassium salts, v. Renal excretion.
- Potentiale, duale –, v. Membranpotentiale.
- Potenz; zum physiologischen Potenzbegriff, *D* 484.
- Preeclampsia, v. Immunology.
- Prednisolon-Na-Succinat; und die Phagozytose der Leukozyten, *B* 463.
- Pregnancy, v. Toxemias of pregnancy.
- ; immunology of toxemias of pregnancy. I. Findings of organ-specific antibodies, *B* 24.
- Preputial Glands, v. 5-Hydroxytryptamine.
- Progressus, studiorum –, *D* 38, *D* 163, *D* 201, *D* 278, *D* 281, *D* 359, *D* 401, *D* 447.
- Propriozeptive Muskelafferenz, v. Muskelafferenz.
- Protamine, v. Heparin.
- Proteins, v. Serum.
- , v. Electrophoresis.
- Proteins, Origines de la vie, *D* 239.
- Protein turnover in glycine- C^{14} -labelled Landschütz ascites tumor cells, *B* 107.
- Psylocybine; action de la psylocybine sur le cerveau du lapin, *B* 231.
- Psilocin; Identifizierung von Psilocin, *B* 101.

- Psychopharmaka; der Einfluss verschiedener Psychopharmaka auf den Bluthistamingehalt von Ratten, *B* 197.
- Psychotomimetics, v. Psychopharmaka.
- Pterine in der Haut und in den Augen von *Salamandra salamandra* nach Aufzucht auf verschiedenfarbigem Untergrund, *B* 429.
- Pterinic pigments, v. *Drosophila melanogaster*.
- Pyridiniumsalz, v. Flavopereirin.
- Pyridoxal phosphate and Pyridoxine concentrations in the liver and heart of thyroximized animals, *B* 229.
- Pyridoxine deficiency, v. Cardiac damage.
- Pyridoxine and pyridoxal phosphate concentrations in the liver and heart of thyroximized animals, *B* 229.
- Pyro-isopyro change; rigorous proof of an allylic rearrangement in the pyro-isopyro change in Delphinine, *B* 93.
- Quecksilberspuren; über die Quecksilberspuren im Graphit, *B* 125.
- Rabbits, v. Blood lipoproteins.
- Rabbit blood, v. Basophils.
- Rabbit heart, v. Kaninchenherz.
- Razemate, v. Chloramphenicols, Dédoublément.
- Radiation effect; corticosteroids and the radiation effect in regenerating liver of the rat, *B* 189.
- Rana esculenta*, v. Embryos.
- Raney-Nickel, v. Alkylierung.
- Rat, v. Adrenal glands, Psychopharmaka, Spinal curvatures, Albumine Synthesis, Iproniazid, g-Strophantin.
- Rat Heart, v. Noradrenalin, Adrenalin.
- Rat liver; studies on the swelling of rat-liver mitochondria in relation to tumour incidence during feeding of aminoazo dyes, *B* 316.
- Rat serum, v. para-phenylene diamine, Hepatocarcinogens, copper content.
- Ratte, v. Epidermisproliferation, Myoglobin, Serumphosphatase, Hépatome.
- Raunescine, v. Noradrenaline.
- Rauschzustände nach Pilzgenuss, *D* 363.
- Rauwolfia alkaloids; the content of adrenaline and noradrenaline in the rat heart after administration of Rauwolfia alkaloids, *B* 75.
- Reben, v. Rollkrankheit.
- Reduction, v. Monobenzenoide.
- Refroidissement, v. Hibernation.
- Regeneration, v. Catalase, Corticosteroids.
- ; of cartilaginous matrix from the dissociated chondrocytes *in vitro*, *B* 147.
- Régénération caudale; étude quantitative de la régénération caudale, avec ou sans mœlle épinière, chez la larve de Salamandre, *B* 311.
- Regenerating liver cells; albumin synthesis in regenerating rat liver cells, *B* 55.
- Rein, v. Hépatome, PAH.
- Reizübertragung; elektromyographische Untersuchungen der Wirkung von LSD 25 auf die neuromuskuläre Reizübertragung beim Kaninchen, *B* 351.
- Renal excretion; effect of potassium salts on the renal excretion of bicarbonate during acute respiratory acidosis and hypochloremic alkalosis in the dog, *B* 232.
- Reproduction; Carl, G. Hartmann's contributions to the Physiology of reproduction, *D* 407.
- Rescinnamin, v. Noradrenaline.
- Reserpine, influence of iproniazid retreatment on formation of gastric ulcers by reserpine in the rat, *B* 73.
- Reserpin, v. Psychopharmaka, Lathyrismus, Heparin.
- , v. 5-Hydroxytryptamine.
- Respiration oscillatory in *Balanus amphitrite* Darwin, *B* 438.
- Respiratory acidosis; effect of potassium salts administration on the renal excretion of bicarbonate during acute respiratory acidosis hypochloremic alkalosis in the dog, *B* 232.
- Rh-antigen, v. D-antigen.
- Ribonucleic acid; effect of Mg^{++} on the reactivity of ribonucleic acid, *B* 413.
- RNS; die Infektiosität des RNS-Anteils von Maul- und Klauenseuche-Virus, *B* 155.
- Röntgenbestrahlung; Nebennierenfunktion und Veränderung der Leber nach Röntgenbestrahlung, *B* 153.
- Röntgentotalbestrahlung; Veränderung der elektrischen Hirntätigkeit bei Katzen nach Röntgentotalbestrahlung (400 r), *B* 397.
- Röntgenhistoriographische Trockengewichtsbestimmung, v. Trockengewichtsbestimmung.
- Rollkrankheit; Virus als Erreger der Rollkrankheit der Rebe, *B* 303.
- Rotationskörper; neue Extremalprobleme über konvexe Rotationskörper, *D* 203.
- ^{35}S ; der Einbau von radioaktiv markiertem Schwefel (^{35}S) in den Knorpel normaler und Vitamin-C-frei ernährter Meer-schweinchen, *B* 345.
- ^{35}S , v. Costal cartilage.
- Salamandra salamandra*, v. Pterine.
- Salamanderlarve; étude quantitative de la régénération caudale, avec ou sans mœlle épinière, chez la larve de Salamandre, *B* 311.
- Salivary glands; cholinesterase in human salivary glands, *B* 426.
- Salmonella*, v. Cathepsin.
- Saponine; Untersuchungen an saponinhaltigen Homogenaten, *B* 105.
- Saponinhaltige Homogenate; Untersuchungen an saponinhaltigen Homogenaten, *B* 105.
- Sarcosomes; paper electrophoresis separation of the soluble proteins of rat muscle sarcosomes, *B* 461.
- Sauerstoffverbrauch, v. *Carcinus maenas*.
- Schallwirkung; noise induced convulsion in mice, *B* 320.
- , v. Ionophone.
- Schildkrötenherz, v. Heart-Beat.
- Schistocerca gregaria*, v. Amino acids.
- Schrittmacherfaser, v. Hühnerherzen.
- Schwangerschaft, v. Pregnancy.
- Schwanzgewebe, v. *Xenopus laevis*.
- Sea floor; geology of the Pacific sea floor, *A* 205.
- Sea Urchin Egg; immunochemical analysis of the surface of the sea urchin egg – an approach to the study of fertilization, *A* 41.
- Seeigelei; v. Phénazone.
- Seeigel; induction of multipolar spindles by single X-irradiated sperm, *B* 323.
- Semen, v. Diluter.
- Semen, human, fructose and fructolysis in human semen determined chromatographically, *B* 314.
- Serotonin, v. LSD 25, Heparin, 5-HT.
- Serotoningehalt im Blut bei Magenresezierten, *B* 230.
- Serratia marcescens*; particulate-bound pigment of *Serratia marcescens* (*Chromobacterium prodigiosum*), *B* 143.
- Serum; Messung der Serum-Insulin-Aktivität mit epididymalen Ratten-Fettgewebe *in vitro*, *B* 256.
- ; v. Glycoprotéines sériques, para-Phenylenediamine Oxidase.
- , v. Immunological analysis.
- Serumkoproteine, v. Mucoproteins.
- Serumphosphatasen, der Ratte in verschiedenen Lebensaltern, *B* 134.
- Serum-Proteine, v. Fractions protéiques du sérum.
- Serum Proteins; identification of human serum proteins binding iron, copper, and thyroid hormones by starch gel electrophoresis, *D* 281.
- ; and their conjugates in mice, *B* 15.
- ; v. Bacterial polysaccharide.
- Sewage; rapid removal of phosphorus from sewage by activated sludge, *B* 339.
- Sexual Behaviour; the effect of eggs on the sexual behaviour of the male three-spined Stickleback (*Gasterosteus aculeatus*), *B* 115.
- Sexual behavior, endocrine control of sexual behavior in mammals, *A* 325.
- Sexual preference; intraspecific sexual preferences in *Drosophila prosaltans* Duda and in *D. equinoxialis* Dobzhansky, *B* 223.
- Shed blood; observations on spontaneous hemolysis in shed blood, *B* 433.
- Shell, v. Molluskenschale.
- Shikimi-Säure, v. Lignin.
- Skelettmuskel, v. Mg^{++} .
- Skin; a system in the mammalian skin sensitive to X-irradiation and insensitive to the oxygen effect, *B* 175.
- Sleep, v. Therapeutic sleep.
- Sludge activated, v. Phosphorus.
- Sodium, v. Arylthionylhydrazine.
- Sound, v. Ionophone.
- Spawning in Coelenterates, *B* 11.
- Spektrophotometrie, v. Microtitration.

- Speicheldrüsen, v. Salivary glands.
 Spektrum, spektraler Farbintegrator, B 52.
 Sperma, v. X-irradiated sperm.
 Spermatozoen, v. Semen.
 Spermatozoaires, v. Semen, human.
 Spermatozoen-Stoffwechsel, v. Semen, human —.
 Spinal Cord, v. Insulin.
 Spinal curvatures, production of spinal curvatures in rats by chemically dissimilar substances, B 112.
 Spinal Pathways; the relationship between the flexion reflex and certain ascending spinal pathways, B 195.
 Spindles multipolar; induction of multipolar spindles by single X-irradiated sperm, B 323.
 Spino-cerebellar tract; identification of a third subdivision of the dorsal spino-cerebellar tract, B 195.
 Sr-Ablagerung im Knochen, v. Strontium.
Staphylococcus aureus, v. Desoxyribonuclease.
 Starch Gel Electrophoresis; identification of human serum proteins binding iron, copper, and thyroid hormones by starch gel electrophoresis, D 281.
 —; v. Analyses immunoélectrophorétiques.
 Statistic, v. Ergebnisswahrscheinlichkeiten.
 Statistische Methoden; die Anwendung statistischer Methoden bei der Entwicklung eines Keimungstests mit Pilzsporen und Blütenstaubkörnern, A 85.
 Steroide; die Anwendung der Steroide auf dem Papier, B 460.
 Steroids, v. 17-hydroxy-20-keto-steroids.
 Stichling, v. *Gasterosteus aculeatus*.
 Strahlenschutzstoff, Cysteamin-N-Essigsäure, —ein neuer—, B 32.
 Strontium; effects of stable calcium and strontium on deposition of calcium-45 and Strontium-89 in bone, B 313.
 g-Strophantin; kompetitiver Antagonismus zwischen g-Strophantin und Corticosteron an isolierten Streifen von Rattenarterien, B 73.
 Strophantin, v. Herzglykoside.
 Strukturtypen, v. Auslesewert, Alkaloid.
 Substance P; the effect of substance P on the amount of 5-Hydroxytryptamine in the Gut, B 186.
 Succinato et il fumarato quali regolatori dei sistemi enzimatici ossidativi dei grassi, B 65.
 Succinic oxidase; localization of succinic oxidase in *Vibrio cholerae*, B 220.
 Succinate oxidation; *in vitro* effects of 1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -naphthylamine on succinate oxidation by rat liver homogenates, B 332.
 Sugar metabolism; pathways of sugar metabolism in relation to the biosynthesis of polyacetylenic antibiotics, B 420.
 Sulphonylharnstoff, v. Hyperglykaemie.
 Sulfhydrylsubstanzen, v. Pb (NO₃)₂.
 Supraspinale Hemmung, v. Flexion reflex.
 Sursaturation; dédoublement par entraînement. La notion de sursaturation «rémanente», D 38.
 Symbiose; l'évolution de la symbiose chez les isoptères, A 365.
 Sympathicolytische Wirkung, v. Indolderivate.
 Synapses; lead reactive substances in peripheral synapses, B 396.
- Tabakmosaikvirus**; Darstellung und physikochemische Charakterisierung der Peptidketten des Tabakmosaikvirus, B 174.
 —; v. Ribonucleic acid.
 Tabaksamen, v. Tyrosinase.
 Tail regeneration, v. régénération caudale.
 Taste-blindness, on factors involved in the mechanism of taste-blindness, D 447.
 Temperature-induced reversal of dominance of variegation in 'ornamental kale', B 34.
 Temperatur als wesentlicher Faktor für die Grössenabhängigkeit von Lebensvorgängen, B 100.
 Temperaturbedingungen, für ERG-Untersuchungen, B 269.
 1, 2, 3, 4-Tetrahydro- β -naphthylamine, v. THNA.
 Thalamic stimulation, v. Cortical foci.
 Thermal polymerization of amino acids and a theory of biochemical origins, D 81.
 THNA; *in vitro* effects of 1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -naphthylamine on succinate oxidation by rat liver homogenates, B 332.
Theodoxus fluviatilis, v. Farbmusterumschlag.
 Theoria, D 81, D 239, D 484.
 Therapeutic sleep; appetite stimulating effect of barbiturate-induced therapeutic sleep, B 77.
 H³-Thymidine; the incorporation of H³-thymidine in newly differentiated nuclei of roots of *Vicia faba*, B 131.
 Thymus histone fractions; the extractibility of calf thymus histone fractions, B 139.
- Thyroxinized animals, v. Pyridoxine.
 Thyroxine injections; effect of single and chronic thyroxine-injections on fatty acid and cholesterol synthesis in mice, D 359.
 Time; the factor time in the growth of living substances, A 1.
 Tissue culture; new developments in cancer research. Recent advances of tissue culture in cancer research, B 289.
 Tissue-respiration, v. Gewebsatmung.
 Tongue muscles; some observations on the control of the tongue muscles, B 12.
 Toxemias, v. Pregnancy.
 Toxemias of pregnancy; immunology of toxemias of pregnancy. II. Immunological reactivity in eclamptic conditions, B 61.
 Toxicity of benzenethiol and its derivatives on *Musca domestica* (DDT-resistant strain) and on *Periplaneta americana*, B 19.
 Transesterification reactions of ethylene glycol cyclic phosphate with 2-aminoalcohols, B 27.
 Transplantation; determination of the influence of size in the differentiation of an isolate, B 353.
 Triglyceride, v. Lipids.
 Triton; effect of Triton on cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver, B 33.
 Triton X-100, v. Cathepsin.
Triturus alpestris, determination on the influence of size in the differentiation of an isolate, B 353.
 Trockengewichtsbestimmungen; vergleichende röntgenhistradiographische und interferenzmikroskopische Trockengewichtsbestimmungen, B 158.
 Tropäolin, v. Lezithin.
 Tryptamin, v. Hydroxylation.
 Tumor cells, v. Protein turnover.
 Tumeur hépatiques, v. Rat liver.
 Tumor incidence, v. Mitochondria, Aminoazo dyes.
 Tumormitochondrien; der Einfluss von Chlorpromazin auf die oxydative Phosphorylierung vom Tumormitochondrien, B 376.
 Tumour pathogenesis; new developments in cancer research. Advances in tumour pathogenesis, A 285.
 Turbidimetric detection of decamethonium, B 393.
 Turtle heart, v. Heart-Beat.
 Tyrosinase; über die Aktivität der Tyrosinase in Tabaksamen, B 462.
 Tyrosinodiodinase, v. Taste-blindness.
- Übersättigung**, v. Sursaturation.
 Ulcers, v. Gastric ulcers.
 Ulcération gastrique, v. Gastric ulcers.
 Ultraschall; effect cytologique des traitements mécanique et ultrasonique sur quelques bacilles aérobies, B 375.
 'Unmasking' of lipids in the cell, B 223.
 Urämie bei Ratten, v. Bernsteinsäure.
 Ureadesoxycholate lysates, v. Poliomyelitis virus.
 L-2-Ureido-3-aminopropionsäure, v. Albizziine.
 Urine; a method for the separation and estimation of catechol amines in urine, B 80.
 Urinary excretion of aluminium in chelated forms, B 476.
 Urinary melanin pigment; chromatographic analysis of the urinary melanin pigment, B 261.
 Uromucoide; étude immuno-électrophorétique de l'uromucoide, B 226.
 Uterus, v. Metrial gland.
- Vascular tissue**; catecholamines and histamine in vascular tissue of normal and depancreatized dogs, B 389.
 Vegetable fats; effects of different vegetable fats on the cardiac damage caused by pyridoxine deficiency, B 76.
 Vegetativisation de l'œuf de l'oursin par la phénazone, B 228.
Venus mercenaria; glucose and potassium transfer in the isolated heart of *Venus mercenaria*, B 145.
Vibrio cholerae; localization of succinic oxidase in *Vibrio cholerae*, B 220.
Vicia faba; the incorporation of H³-thymidine in newly differentiated nuclei of roots of *Vicia faba*, B 131.
 —; v. Chromosomes.
 Villikininartige Wirkung des Harnes, B 479.
Viola tricolor, v. Homogenisation.
 Virose cytoplasmique; sur une virose cytoplasmique de *Pieris brassica* L., B 102.
 Virulenz, v. Microorganismen.
 Virus als Erreger der Rollkrankheit der Rebe, B 303.
 —; v. Tabakmosaikvirus, Poliomyelitis virus.
 —, v. Influenza-Virus.

Visual cortex, v. «Cerveau isolé» Cat.
 Vitamine; Untersuchungen über die Biosynthese der Vitamine der Folsäuregruppe bei grünen Pflanzen, *B* 459.
Voacanga africana Stapf; Voacryptin und Vobasin, zwei neue Alkaloide aus *Voacanga africana* Stapf, *B* 185.
 Voacanga-Alkaloide III; Voacristin: Identität mit Voacangarin und Abbau zu Iboxygain und Ibogain, *B* 456.
Voacanga dregei E. M.; alkaloids of apocynaceae IV. Dregamine, a new alkaloid from *Voacanga dregei* E. M., *B* 414.
 Voacangarin, v. Voacristin.
 Voacryptin und Vobasin, zwei neue Alkaloide aus *Voacanga africana* Stapf, *B* 185.
 Voacristin; Identität mit Voacangarin und Abbau zu Iboxygain und Ibogain, *B* 456.
 Vobasin und Voacryptin, zwei neue Alkaloide aus *Voacanga africana* Stapf, *B* 185.

Wachstum, v. Growth, Time.
 Wahrscheinlichkeiten, v. Ergebniswahrscheinlichkeiten.
 Wistar-Ratten, v. Obesity.
 Wood; lignin and the formation of wood, *A* 245.
 Wurzelzellkerne, v. *Vicia faba*.
 Xanthine dehydrogenase; serum para-phenylenediamine oxidase and xanthine dehydrogenase levels during liver carcinogenesis in the rat, *B* 336.
 -; v. Hepatocarcinogens.

Xenopus, v. Transplantation.
Xenopus larvae; catalase activity in the regenerating tail tip of *Xenopus* larvae and the effect of 3-amino-1,2,4-triazole, *B* 379.
Xenopus laevis Larve; organotypische und phasenspezifische Verteilung ungesättigter Lipide im Schwanz der Larve von *Xenopus laevis*, *B* 161.
 X-irradiation, v. Röntgenbestrahlung, Skin.
 X-irradiated sperm; induction of multipolar spindles by single X-irradiated sperm, *B* 323.
 X-ray protector substance, v. Cysteamine-N-Essigsäure.
 Xylocain, v. Lokalanästhetica.
 Xylophagie, v. Symbiose.

Yeasts; the coexistence of haploidy and diploidy in yeasts, *B* 99.
 Yeast cells, v. Formaldehyd.
 α -Yohimbin, v. Noradrenalin.

Zellkerne, v. Extractibility.
 Zellkulturen, v. Cells cultivated *in vitro*.
 Zitronensäure, v. Embryos.
 Zuckerstoffwechsel, v. Sugar metabolism.
 Zunge, v. Tongue muscles.

TABLE DES AUTEURS - AUTORENREGISTER TAVOLA DEGLI AUTORI - INDEX OF AUTHORS

A = Articles généraux - Übersichtsreferate - Articoli riassuntivi - Surveys

B = Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

C = Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

D = Informations - Informationen - Informazioni - Notes

- ACKERMAN, E., v. STRICKLAND, E. H.
 AGARWALA, S. C., v. SAGAR, P.
 ALBERSMEYER, W., v. KRAMPITZ, G.
 ALGÉN, L.-G., JÖNSSON, BRITTA, RAPPE, ANNA, and DAHLBOM, R., *B* 318.
 ALLEGRETTI, N., POKRAJAC, N., RABADIJA, L., and VRANIC, M., *B* 134.
 ALLISON, A. C., *D* 281.
 ALTMANN, G., *B* 191.
 ALTMANN, G., *B* 192.
 AMIARD, G., *D* 38.
 ANILANE, J., v. COLLINS, E. J.
 ANTHONY, A., v. STRICKLAND, E. H.
 ANTHONY, A. and MARKS, B., *B* 320.
 ANTHONY, A., *A* 325.
 ANTHONY, A., BABCOCK, S., and ODA, F., *B* 481.
 ARCOS, J. C., GRIFFITH, G. W., and CUNNINGHAM, R. W., *B* 316.
 ARDEN, G. B., and SÖDERBERG, U., *D* 163.
 ARNOLD, Z., *B* 415.
 ASCHHEIM, E., *B* 440.
 AXELROD, J., v. SZARA, S., *B* 215.
- BAUMANN-GRACE, JOYCE, B., and TOMCSIK, J., *B* 305.
 BAYER, M. E., *B* 467.
 BAZZANO, E., v. GUIDOTTI, G.
 BEAUVILLAIN, A., v. BUU-HOI, N. P.
 BELESLIN, D., and VARAGIĆ, V., *B* 186.
 BENASSI, C. A., COLOMBO, G., and PERETTI, G., *B* 457.
 BERÁNKOVÁ, Z., RYCHLÍK, I., and ŠORM, F., *B* 298.
 BERCHTOLD, R., v. HIRT, R.
 BERENBLUM, I., *A* 285.
 BERGER, E., und BAUER, R. CH., *B* 108.
 BERN, H. A., NANDI, S., and FINSTER, V., *B* 155.
 BERTLER, Å., and ROSENGREN, E., *B* 10.
 BERTLER, Å., and ROSENGREN, E., *B* 382.
 BESENDORF, H., v. PLETSCHER, A.
 BETTINI, S., v. BOCCACCI, M.
 BHUIYAN, N. I., and SHAFIQ, S. A., *B* 226.
 BIAGGINI, G. C., v. FIDA, B., *B* 152.
 BIANCHI, S., v. FELDER, E.
 BICKELHAUPT, F., v. WIESNER, K.
 BIERI, H., *D* 203.
 BILGER, H., v. GASSER, M.
 BIRCH, A. J., NASIPURI, D., and SMITH, H., *B* 126.
 BISCHOF, B., v. LÜTHY, E.
 BLOMBERG, L.-H., *B* 358.
 BLOOM, G., and PAUL, K. G., *B* 22.
 BLUM, S., and SKOGLUND, S., *B* 12.
 BOCCACCI, M., and BETTINI, S., *B* 19.
 BOL, A. C. ANGELA, *B* 115.
 BOLCATO, V., *B* 222.
 BOLCATO, V., and LEGGIERO, G., *B* 388.
 BOLDRINI, R., v. MASCITELLI-CORIANDOLI, E.
 BOLDRINI, R., v. MASCITELLI-CORIANDOLI, E.
- BONATI, F., v. FELDER, E.
 BORNSCHEIN, H., und CHARIF, S. E. *B* 269.
 BOROVANSKÝ, A., SEKERA, A., und VRBA, Č., *B* 270.
 BOSEILA, A.-W. A., *B* 149.
 BOSEILA, A.-W. A., *B* 343.
 BOUILLE, MÉLINÁ, v. TOMCSIK, J.
 BOURRILLON, R., v. GOT, R.
 BRAHMA, S. K., *B* 353.
 BRAUN, T., MOSINGER, B., and KUJALOVÁ, V., *B* 190.
 BRAUN, T., v. MOSINGER, B.
 BRINTZINGER, H., FALLAB, S., und ERLENMEYER, H., *B* 96.
 BRODIE, B. B., v. PROCKOP, D. J.
 BU'LOCK, J. D., and GREGORY, H., *B* 420.
 BUU-HOI, N. P., XUONG, N. D. et BEAUVILLAIN, A., *B* 392.
- CALLOW, R. K., JOHNSTON, N. C., and SIMPSON, J., *B* 421.
 CAMPBELL, R. R., v. STECKERL, F.
 CARISSIMI, M., RAVENNA, F., MILLA, E., e GRUMELLI, E., *B* 262.
 CARVALHO FERREIRA, P., MARINI-BETTOLO, G. B., and SCHMUTZ, J., *B* 179.
 CARVER, J. M., and ROESKY, NADINE, *B* 138.
 ČEKAN, Z., v. KOVAŘIKOVÁ, A.
 CHARIF, S. E., v. BORNSCHEIN, H.
 CHIEGO-BIANCHI, L., v. FIORE-DONATI, L.
 CICCARONE, P., v. BACQ, Z. M.
 CITTERIO, C., v. MASCITELLI-CORIANDOLI, E.
 CLERICI, E., v. GUIDOTTI, G.
 COLLINS, E. J., und ANILANE, J., *B* 116.
 COLOMBO, G., v. BENASSI, C. A.
- BABCOCK, S., v. ANTHONY, A.
 BÄCHTOLD, H. P., und PLETSCHER, A., *B* 265.
 BACIGALUPO, G., v. LÜHRS, W.
 BACQ, Z. M., CICCARONE, P., and RENSON, J., *B* 175.
 BAGDY, D., *B* 122.
 BAGLIONI, C., *B* 465.
 BARNES, H., and BARNES, MARGARET, *B* 438.
 BARNES, MARGARET, v. BARNES, H.
 BARNETT, J. A., *B* 99.
 BAUER, R. CH., v. BERGER, E.

COLTORTI, M., v. DE RITIS, F.
 CONE, NANCY J., v. NEUSS N.
 Congressus B 200.
 Congressus D 244.
 COSSANO, BARBARA J., and SIVA SANKAR,
 D. V., B 186.
 CROISSANT, O., v. VAGO, C.
 CSILLIK, B., v. SÁVAY, GY.
 CUNNINGHAM, R., W., v. ARCOS, J. C.

DAHLBOM, R., v. ALLGÉN, L.-G.
 D'AMICO, and FOÀ, P. P., B 144.
 D'AMICO, and FOÀ, P. P., B 145.
 DASLER, W., and STONER, R. E., B 112.
 DATTA, N. C., v. DEB, A. K.
 DAVIS, W., A 294.
 DEB, A. K., GIRI, K. V., and DATTA,
 N. C., B 344.
 DEKKER, CH., and LECOCQ, J., B 27.
 DEKOCK, L. L., v. MUIR, C.
 DEKOCK, P. C., v. MUIR, C.
 DEMEESTER, G., v. LEUSEN, I.
 DENSS, R., B 95.
 DE RITIS, F., COLTORTI, M., e GIUSTI, G.,
 D 201.
 DESAULLES, P. A., B 301.
 DEUTSCH, S., et LONGINELLI, A., B 8.
 DEUTSCH, S., NIGGLI, E., et PICCIOTTO,
 E., B 214.
 DIANZANI, M. U., v. FIDA, B., B 152.
 DIANZANI, MOR, MARIA ASSUNTA, B 461.
 DOREK, R., und VRBA, Č., B 120.
 DREYFUS, G., v. FINLAVSON, J. S.
 DROIN, A., v. KIORTSIS, V.
 DURANT, R. C., v. WITKOP, B.
 DYRBYE, M. O., v. WEGELIUS, O.

EGLIN, H., v. KUHN, W.
 EICHENBERGER, E., v. FRANCESCHETTI, A.
 ELPHIMOFF-FELKIN, IRÈNE, B 447.
 ERISMANN, K., und SCHOPFER, W. H.,
 B 459.
 ERLNMEYER, H., v. BRINTZINGER, H.
 ESSLEN, E., und SCHLOSSHAUER, B.,
 B 117.

FÁBRY, P., v. MASEK, J.
 FALLAB, S., v. BRINTZINGER, H.
 FAREIN, I., WINTER, M., TANOS, B., and
 HETÉNYI, G., B 389.
 FEHÉR, I., v. LUDÁNY, G.
 FELDER, E., BONATI, F., und BIANCHI, S.,
 B 32.
 FELT, V., and GRAFNETTER, D., B 113.
 FERRONI, A., v. MEDA, E.
 FESTAG, W., v. THESING, J.
 FIDA, B., BIAGGINI, G. C., and DIANZANI,
 M. U., B 152.
 FINE, J. M., et LOEB, J., B 59.
 FINLAVSON, J. S., FORSSBERG, A., and
 DREYFUS, G., B 107.
 FINSTER, V., v. BERN, H. A.
 FIORE-DONATI, L., POLLICE, L., and
 CHIEGO-BIANCHI, L., B 193.
 FIRESTONE, R., v. WENDLER, N. L.
 FISCHER, R., and GRIFFIN, F., B 447.
 FOÀ, P. P., v. D'AMICO.
 FORSSBERG, A., v. FINLAVSON, J. S.
 FOX, S. W., HARADA, KAORU, and VE-
 GOTSKY, A., D 81.
 FRANCESCHETTI, A., und EICHENBERGER,
 E., B 130.
 FRANKFURT, O. S., v. SVET-MOLDAVSKY,
 G. J.
 FREY-WYSSLING, A., und SZARKOWSKI,
 J. W., B 462.
 FRIEDHOFF, A. J., v. GOLDSTEIN, M.
 FRIESS, S. L., v. WITKOP, B.
 FRINGS, H. D., v. NOWY, H.
 FRUHMANN, G. J., B 225.

GALUN, E., B 184.
 GANAPATHI, K., v. IRANI, ROSHAN, J.
 GANGLOFF, H. und HALEY, T. J., B 397.
 GARATTINI, S., PAOLETTI, P., and PAO-
 LETTI, R., B 33.
 GARATTINI, S., JORI, A., PALMA, V., and
 TESSARI, L., B 384.
 GASSER, M., BILGER, H., HOFMANN, K.-D.,
 und MIESCHER, K., B 52.
 GAUMANN, E., D 363.
 GEIGY, R., und STRIEBEL, H., B 474.
 GELLERMAN, JOANNE L., and SCHLENK,
 H., B 384.
 GELZER, J., and SUTER, E., B 417.
 GHIRETTI, F., v. TOSI, LUISA.
 GHISLANDI, E., B 261.
 GILLISSEN, G., B 200.
 GIOVANELLA, B., MANNI, C., and MORICCA,
 G., B 393.
 GIRI, K. V., v. DEB A. K.
 GIUSTI, G., v. DE RITIS, F.
 GMELIN, R., v. KJÆR, A.
 GOLDSTEIN, M., FRIEDHOFF, A. J., and
 SIMMONS, C., B 80.
 GOLDSTEIN, M., FRIEDHOFF, A. J., SIM-
 MONS, C., and PROCHOROFF, N. N.,
 B 254.
 GOT, R., LEVY, GEORGETTE, et BOURRIL-
 LON, R., B 480.
 GÖZSY, B., and KÁTÓ, L., B 391.
 GRAFNETTER, D., v. FELT, V.
 GRASSÉ, P. P. et NOIROT, CH. A 365.
 GREGORY, H., v. BU'LOCK, J. D.
 GRIFFIN, F., v. FISCHER, R.
 GRIFFITH, G. W., v. ARCOS, J. C.
 GRIFFITHS, I., B 150.
 GRLIĆ, LJ., and PETRIČIĆ, J., B 319.
 GRUMELLI, E., v. CARISSIMI, M.
 GRUNDLAND, I., D 239.
 GUIDOTTI, G., CLERICI, E., SAMBO, G.,
 and BAZZANO, E., B 55.
 Gummert, F., A 1.
 GUPTA, BRIJ L., B 223.

HALEY, T. J., v. GANGLOFF, H.
 HANSON, L. Å., and JOHANSSON, B., B 377.
 HANSON, L. Å., B 471, 473.
 HANUMANTHA-RAO, K., B 464.
 HARADA, KAORU, v. FOX, S. W.
 HARVEY, D. G., B 445.
 HATEM, SIMONE, B 219.
 HAUSCHTECK, ELISABETH, B 260.
 HEISE, E., v. LÜHRS, W.
 HEMINGWAY, J. T., B 189.
 HEREMANS, J. F., v. VAERMAN, J. P.
 HERTZ, C. H., v. INGVAR, D. H.
 HETÉNYI, G., v. FAREIN, I.
 HILL, M. and POSPŠIL, M., B 267.
 HIRT, R., und BERTCHOLD, R., B 373.
 HLADOVEC, J., v. RYBAK, M.
 HNILICA, L., B 139.
 HOENIGSBERG, H. F., KOREF SANTIBA-
 NEZ, S., and SIRONI, G. P., B 223.
 HOFER, P., LINDE, H., und MEYER, K.,
 B 297.
 HOFMANN, A., und TROXLER, F., B 101.
 HOFMANN, K.-D., v. GASSER, M.
 HOLMQUIST, B., LUNDBERG, A., and OS-
 CARSSON, O., B 195.
 HORVÁTH, G., v. LUDÁNY, G.
 HULTQUIST, GÖSTA, T., B 340.
 HUMBEL, R. E., B 256.

IKUSHIMA, NOBUSHIGÉ, B 475.
 INGVAR, D. H., SIESJÖ, B., and HERTZ,
 C. H., B 306.
 INKSON, R. H. E., v. MUIR, C.
 IRANI, ROSHAN, J., and GANAPATHI, K.,
 B 22.
 ISAKOVIĆ, K., v. JANKOVIĆ, B. D.
 ITZBICKI, M., v. WASSER, P. G.

JANDA, I., und SCHROLL, E., B 125.
 JANKOVIĆ, B. D., and LINCOLN, T. L.,
 B 61.
 JANKOVIĆ, B. D., and ISAKOVIĆ, K., B 425.
 JASINSKI, B., und LOTMAR, R., B 345.
 JASMIN, G., and RICHER, C. L., B 329.
 JAYLE, M. F., v. ROBERT, BARBARA.
 JIRÁČEK, V., v. KOLOUŠEK, J.
 JIRGL, V., B 235
 JOHNSTON, N. C., v. CALLOW, R. K.
 JONES, R. S., B 104
 JOHANSSON, B., v. HANSON, L. Å.
 JÖNSSON, BRITTA, v. ALLGÉN, L.-G.
 JORI, A., v. GARATTINI, S.
 JUVA, K., MIKKONEN LEENA, TUOMINEN
 TAINA, and KULONEN, E., B 350.

KADENBACH, B., v. LÜHRS, W.
 KASALOVÁ, D., v. WAGNER, V.
 KASALOVÁ, D., v. ZAVÁZAL, V.
 KASZA, J., v. KELÉNYI, G.
 KÁTÓ, L., v. GÖZSY, B.
 KATO, R., B 424.
 KAWIN, B., B 313.
 KELÉNYI, G., and KASZA, J., B 56.
 KELLEN, J., v. KOLOŠ, T.
 KERN, H., B 105.
 KINZELMEIER, H., v. SCHMID, E.
 KIORTSIS, V., UEHLINGER, V., et DROIN,
 A., B 311.
 KJÆR, A., OLESEN LARSEN, P., and GME-
 LIN, R., B 253.
 KLEIN, N., v. WINTZERITH, M.
 KOLOŠ, T., and KELLEN, J., B 197.
 KOLOUŠEK, J., und JIRÁČEK, V., B 133.
 KOREF SANTIBANEZ, S., v. HOENIGS-
 BERG, H. F.
 KOVÁCS, E., B 415.
 KOVARIKOVÁ, A., PITRA, J., und CEKAN,
 Z., B 112.
 KRAMPITZ, G., und ALBERSMEYER, W.,
 B 375.
 KRAYER, O., v. PAASONEN, M. K.
 KRONEBERG, G., und SCHÜMANN, H. J.,
 B 234.
 KUHN, E., B 77.
 KUHN, H. J., v. KUHN, W.
 KUHN, W., KUHN, H. J., WALTERS, D. H.,
 MAJER, H., und EGLIN, H., D 275.
 KUJALOVÁ, V., v. BRAUN, T.
 KULONEN, E., v. JUVA, K.
 KUMAR, VIRENDRA, B 419.
 KÜNG, H. L., und SCHINDLER, W., B 66.
 KUNZ, W., v. NEIPP, L.
 KUTNER, F. R., v. SCHEFF, G. J.

LA COUR, L. F., v. PELC, S. R.
 LACROIX, E., v. LEUSEN, I.
 LAL, M. B., B 176.
 LALLIER, R., B 228.
 LANDAUER, W., A 409.
 LANZ, P., v. VÖGLER, K.
 LA SPINA, R., v. REVERBERI, G.
 LAUDAHN, G., B 71.
 LÄUPPI, E., und STUDER, A., B 264.
 LEANDRI, G., and SPINELLI, D., B 9.
 LECOCQ, J., v. DEKKER, CH.
 LEGALLAIS, V., v. MAEHLY, A. C.
 LEGGIERO, G., v. BOLCATO, V.
 LEMPERT, K., und LEMPERT-SRÉTER,
 MAGDA, B 412.
 LEMPERT-SRÉTER, MAGDA, v. LEMPERT,
 K.
 LERGIER, W., v. VÖGLER, K.
 LEUSEN, I., LACROIX, E., und DEMEESTER,
 G., B 73.
 LEVITT, L. S., B 16.
 LEVY, GEORGETTE, v. GOT, R.
 LINDE, H., v. HOFER, P.
 LINCOLN, T. L., v. JANKOVIĆ, B. D.
 LINDAHL, P. E., und WEDIN, K., B 357.

- LINDELL, S. E., RORSMAN, H., and WESTLING, H., *B* 31.
 LINDER, A., und SCHWARZENBACH, F. H., *A* 85.
 LOCKER, A., *B* 100.
 LOEB, J., v. FINE, J. M.
 LONGINELLI, A., v. DEUTSCH, S.
 LORINI, M., e MORET, V., *B* 106.
 LOSCALZO, B., v. PREZIOSI, P.
 LOTMAR, R., v. JASINSKI, B.
 LOURAU, M., *B* 192.
 LUDÁNY, G., VAJDA, Gy., FEHÉR, I., and HORVÁTH, G., *B* 31.
 LUDÁNY, G., RIGÒ, J., SÓS, J., und VAJDA, Gy., *B* 463.
 LÜHRS, W., BACIGALUPO, G., KADENBACH, B., und HEISE, E., *B* 376.
 LUNDBERG, A., and OSCARSSON, O., *B* 195.
 LUNDBERG, A., v. HOLMQVIST, B.
 LÜTHY, E., BISCHOF, B., und RÖSLI, H., *B* 394.
 MAEHLY, A. C., and LEGALLAIS, V., *B* 198.
 MAJER, H., v. KUHN, W.
 MALÝ, V., v. WAGNER, V.
 MALÝ, V., v. ZAVÁZAL, V.
 MANCIA, M., MEULDERS, M., and SANTIBÁÑEZ-H., G., *B* 479.
 MANDEL, L., v. WINTZERITH, M.
 MANDEL, P., v. WINTZERITH, M.
 MANNI, C., v. GIOVANELLA, B.
 MANSFELD, V., v. RYBAK, M.
 MARASAS, L. W., v. SUTTON, D. A.
 MARCHI PAOLA, and MAYER, J., *D* 359.
 MARINI-BETTOLO, G. B., v. CARVALHO-FERREIRA, P.
 MARKS, B., v. ANTHONY, A.
 MARMO, E., v. PREZIOSI, P.
 MARTIN-HERNANDEZ, D., v. R-CANDELA, J. L.
 MARTIN, P. G., *B* 34.
 MARTINI, E., *B* 182.
 MARTINI, V., and ORUNESU, M., *B* 331.
 MARTINI, V., and ORUNESU, M., *B* 332.
 MASCITELLI-CORIANDOLI, E., and BOLDRINI, R., *B* 229.
 MASCITELLI-CORIANDOLI, E., BOLDRINI, R., and CITTERIO, C., *B* 76.
 MASEK, J., and FÁBRY, P., *B* 444.
 MASON, H. C., v. MOOS, W. S.
 MASTER, R. W. P., *B* 29, 30, 123.
 MAXWELL, R. A., MULL, R. P., and PLUMMER, A. J., *B* 267.
 MAYER, A. M., *B* 158.
 MAYER, J., v. TULLER, ELIZABETH F.
 MAYER, J., v. MARCHI, PAOLA.
 MECHELKE, K., und NUSSE, E., *B* 69.
 MECL, A., v. WAGNER, V.
 MEDA, E., and FERRONI, A., *B* 427.
 MEIER, R., v. NEIPP, L.
 MEIER, R., v. SCHÄR, B.
 MENARD, H. W., *A* 205.
 METUZALS, J., *B* 36.
 MEULDERS, M., v. MANCIA, M.
 MEYER, K., v. HOFER, P.
 MIESCHER, K., v. GASSER, M.
 MIHAILOVIC, Lj., *B* 119.
 MIKKONEN, LEENA, v. JUVA, K.
 MILLA, E., v. CARISSIMI, M.
 MILLOTT, N., v. YOSHIDA, M.
 MISLIN, H., *D* 484.
 MOLTKE, E., v. WEGELIUS, O.
 MONNIER, MARCEL, *B* 321.
 MOOS, W. S., and MASON, H. C., *B* 483.
 MORET, V., e SPERTI, S., *B* 59.
 MORET, V., v. LORINI, M.
 MORICCA, G., v. GIOVANELLA, B.
 MOSINGER, B., v. BRAUN, T.
 MOSINGER, B., and BRAUN, T., *B* 317.
 MOUTSCHEN-DAHMAN, J. and M., *B* 310.
 MUIR, C., DEKOCK, L. L., DEKOCK, P. C., and INKSON, R. H. E., *B* 355.
 MULL, R. P., v. MAXWELL, R. A.
 MÜLLER, D., v. SANDRITTER, W.
 MURRAY, MARGARET R., *A* 289.
 MUSCHOLL, E., *B* 428.
 NANDI, S., v. BERN, H. A.
 NASIPURI, D., v. BIRCH, A. J.
 NEIPP, L., KUNZ, W., et MEIER, R., *B* 181, 258.
 NEISH, W. J. P., *B* 20, 21, 336.
 NEUMANN, D., *B* 178.
 NEUSS, N., and CONE, NANCY J., *B* 414.
 NIGGLI, E., v. DEUTSCH, S.
 NIEDERGERKE, R., *B* 128.
 Nobelpreise 1959, *D* 487.
 NOIROT, CH., v. GRASSÉ, P. P.
 NORD, F. F., and SCHUBERT, W. J., *A* 245.
 NOVELLI, A., *B* 274.
 NOWY, H., FRINGS, H. D., und REY, K., *B* 70.
 NUBOER, J. F. W., *B* 399.
 NUSSE, E., v. MECHELKE, K.
 OCHS, GERTRUD, *B* 303.
 ODA, F., v. ANTHONY, A.
 OFODILE, A., v. STECKERL, F.
 OKADA, T. S., *B* 147.
 OLESEN LARSEN, P., v. KJÆR, A.
 ORUNESU, M., v. MARTINI, V.
 OSCARSSON, O., v. LUNDBERG, A.
 OSCARSSON, O., v. HOLMQVIST, B.
 PAASONEN, M. K., and KRAYER, O., *B* 75.
 PAASONEN, M. K., and PLETSCHER, A., *B* 477.
 PALMA, V., v. GARATTINI, S.
 PAOLETTI, P., v. GARATTINI, S.
 PAOLETTI, R., v. GARATTINI, S.
 PAUL, K. G., v. BLOOM, G.
 PELC, S. R., and LA COUR, L. F., 131.
 PENNEFATHER, J. N., v. SLAYTOR, M.
 PERETTI, G., v. BENASSI, C. A.
 PERLMANN, PETER, *A* 41.
 PERRIS, C., *B* 351.
 PETAKOVA, M., v. RYBAK, M.
 PETRIČIĆ, J., v. GRLIĆ, Lj.
 PICCIOTTO, E., v. DEUTSCH, S.
 PILLAI, S. C., v. SRINATH, E. G.
 PISTORIUS, C. W. F. T., *B* 328.
 PITRA, J., v. KOVAŘIKOVÁ, A.
 PITT, B., SCHWEIZER, W., und STAUB, H., *B* 309.
 PLETSCHER, A., and BESENDORF, H., *B* 25.
 PLETSCHER, A., v. BÄCHTOLD, H. P.
 PLETSCHER, A., v. PAASONEN, M. K.
 PLUMMER, A. J., v. MAXWELL, R. A.
 POKRAJAC, N., v. ALLEGRETTI, N.
 POLICE, L., v. FIORE-DONATI, L.
 POSPIŠIL, M., v. HILL, M.
 PREZIOSI, P., LOSCALZO, B., and MARMO, E., *B* 135.
 PRINS, D. A., v. RENNER, U.
 PROCHOROFF, N. N., v. GOLDSTEIN, M.
 PROCKOP, D. J., SHORE, P. A., and BRODIE, B. B., *B* 145.
 PROKOP, J., v. WAGNER, V.
 PROKOP, J., v. ZAVÁZAL, V.
 PROTIVA, M., RAJŠNER, M., TRČKA, V., VANĚČEK, M., und VEJDĚLEK, Z. J., *B* 54.
 PRUSKOWÁ, M., *B* 460.
 RABADIJA, L., v. ALLEGRETTI, N.
 RABIN, D. R., v. WIESNER, K.
 RAJŠNER, M., v. PROTIVA, M.
 R-CANDELA, J. L., and MARTIN-HERNANDEZ, D., *B* 439.
 RAO, SHANTA S., v. SHETH, A. R.
 RAPPE, ANNA, v. ALLGÉN, L.-G.
 RAVENNA, F., v. CARISSIMI, M.
 RENNER, U., *B* 185.
 RENNER, U., und PRINS, D. A., *B* 456.
 RENSON, J., v. BACQ, Z. M.
 REVERBERI, G., and LA SPINA, R., *B* 122.
 REY, K., v. NOWY, H.
 REY, L. R., *A* 449.
 RICHER, C. L., v. JASMIN, G.
 RIGÒ, J., v. LUDÁNY, G.
 ROBBINS, J., v. VAN DER KLOOT, W. G.
 ROBERT, BARBARA, ROBERT, L., et JAYLE, M. F., *B* 385.
 ROBERT, L., v. ROBERT, BARBARA.
 ROESKY, NADINE, v. CARVER, M. J.
 RORSMAN, H., v. LINDELL, S. E.
 ROSENGREN, E., v. BERTLER, Å.
 RÖSLI, H., v. LÜTHY, E.
 ROSSI, C. R., v. SACCHETTO, M.
 ROSSI, C. R., e SACCHETTO, M., *B* 64.
 RUDERER, ELFRIEDE, *B* 9.
 RUSTAD, R. C., *B* 323.
 RUTLOFF, R., v. TÄUFEL, K.
 RYBAK, M., PETAKOVA, M., MANSFELD, V., and HLADOVEC, J., *B* 380.
 RYCHLÍK, I., v. BERÁNKOVÁ, Z.
 RYŠÁNEK, K., and VITEK, V., *B* 217.
 SACCHETTO, M., e ROSSI, C. R., *B* 28, 65.
 SACCHETTO, M., v. ROSSI, C. R.
 SAGAR, P., AGARWALA, S. C., and SHRIVASTAVA, D. L., *B* 220.
 SALVATO, G., *B* 308.
 SAMBO, G., v. GUIDOTTI, G.
 SANDRITTER, W., und MÜLLER, D., *B* 158.
 SANTIBÁÑEZ-H., G., v. MANCIA, M.
 SASTRY, C. A., v. SRINATH, E. G.
 SÁVAY, Gy., and CSILLIK, B., *B* 396.
 SEKERA, A., v. BOROVANSKÝ, A.
 SENG, I., v. SCHMID, E.
 SHAFIQ, S. A., v. BHUIYAN, N. I.
 SHET, A. R., and RAO, SHANTA S., *B* 314.
 SHRIVASTAVA, D. L., v. SAGAR, P.
 SHORE, P. A., v. PROCKOP, D. J.
 SIESJÓ, B., v. INGVAR, D. H.
 SIMMONS, C., v. GOLDSTEIN, M.
 SIMPSON, J., v. CALLOW, R. K.
 SIRONI, G. P., v. HOENIGSBERG, H. F.
 SIVA SANKAR, D. V., v. COSSANO, BARBARA J.
 SKALK, M., *B* 153.
 SKOGLUND, S., v. BLOM, S.
 SLAYTOR, M., PENNEFATHER, J. N., and WRIGHT, S. E., *B* 111.
 SMITH, H., v. BIRCH, A. J.
 SÖDERBERG, U., v. ARDEN, G. B.
 SÖDERBERG, U., and WECKMAN, N., *B* 346.
 ŠORM, F., v. BERÁNKOVÁ, Z.
 SÓS, J., v. LUDÁNY, G.
 SPERTI, S., v. MORET, V.
 SPERTI, L., and SPERTI, S., *B* 441, 442.
 SPERTI, S., v. SPERTI, L.
 SPINELLI, D., v. LEANDRI, G.
 SPITZER, J. J., and SPITZER, JUDY, A., *B* 26.
 SPITZER, JUDY A., v. SPITZER, J. J.
 SPUHLER, V., *B* 155.
 SRINATH, E. G., SASTRY, C. A., and PILLAI, S. C., *B* 339.
 SULSER, F., *B* 97.
 SUTER, E., v. GELZER, J.
 SUTTON, D. A., and MARASAS, L. W., *B* 476.
 SVATOŠ, A., *B* 479.
 SVET-MOLDAVSKY, G. J., and FRANKFURT, O. S., *B* 337.
 SZARA, S., and AXELROD, J., *B* 215.
 SZARKOWSKI, J. W., v. FREY-WYSSLING, A.
 SZENDEY, G. L., *D* 278.
 SCHÄR, B., und MEIER, R., *B* 468.
 SCHATZMANN, H. J., *B* 73.
 SCHELER, W., und SCHWARTZKOPFF-JUNG, W., *B* 272.

- SCHEFF, G. J., and KUTNER, F. R., *B* 342.
 SCHINDLER, W., v. KÜNG, H. L.
 SCHLENK, H., v. GELLERMAN, JOANNE L.
 SCHLOSSHAUER, B., v. ESSLEN, E.
 SCHLUNKE, H. P., v. WALSER, A.
 SCHMID, E., KINZELMEIER, H., und SENG, I., *B* 230.
 SCHMIDT, W., v. STAIB, W.
 SCHMUTZ, J., v. CARVALHO FERREIRA, P.
 SCHOPFER, W. H., v. ERISMANN, K.
 SCHROLL, E., v. JANDA, I.
 SCHUBERT, W. J., v. NORD, F. F.
 SCHÜMANN, H. J., v. KRONEBERG, G.
 SCHWARZENBACH, F. H., v. LINDER, A.
 SCHWARTZKOPFF-JUNG, W., v. SCHELER, W.
 SCHWEIZER, W., v. PITT, B.
 SCHWENK, E., v. STEVENS, D.
 STAEHELIN, M., *B* 413.
 STAIB, W., TELLER, W., and SCHMIDT, W., *B* 188.
 STAUB, H., v. PITT, B.
 STECKERL, F., OFODILE, A., and CAMPBELL, R. R., *B* 423.
 STENGER, E. G., *B* 180
 ŠTERZL, J., *B* 62.
 STEVENS, D., and SCHWENK, E., *B* 470.
 STEWART, R., *D* 401.
 STONER, R. E., v. DASLER, W.
 STRICKLAND, E. H., ANTHONY, A., and ACKERMAN, E., *B* 273.
 STRIEBEL, H., v. GEIGY, R.
 STRÖMBLAD, B. C. R., *B* 426.
 STUDER, A., v. LÄUPPI, E.
 ŠTUKOVSKY, R., *B* 79.
 TANOS, B. v. FAREIN, I.
 TAUB, D., v. WENDLER, N. L.
 TÄUFEL, K., und RUTTLOFF, R., *B* 422.
 TAYLOR, W. W., and WILLIAMS, R. P., *B* 143.
 TELERMAN, M., v. TOUSSAINT, CH.
 TELLER, W., v. STAIB, W.
 TEN CATE, G., *B* 57.
 TESSARI, L., v. GARATTINI, S.
 THESING, J., und FESTAG, W., *B* 127.
 THÖLEN, H., *B* 436.
 TOMCSIK, J., v. BAUMANN-GRACE, JOYCE B.
 TOMCSIK, J., et BOUILLE, MÉLINA, *B* 375.
 TOSI, LUISA, and GHIRETTI, F., *B* 18.
 TOUSSAINT, CH., TELERMAN, M., and VEREERSTRAETEN, P., *B* 232, 434.
 TRČKA, V., v. PROTIVA, M.
 TRČKA, V., v. VEJDĚLEK, Z. J.
 TROXLER, F., v. HOFMANN, A.
 TULLER, ELIZABETH F., and MAYER, J., *B* 15.
 TUOMINEN, TAINA, v. JUVA, K.
 TURNBULL, J. H., *B* 304.
 UEHLINGER, V., v. KIORTSIS, V.
 VAERMAN, J. P., et HEREMANS, J. F., *B* 226.
 VAGO, C., et CROISSANT, O., *B* 102.
 VAJDA, GY., v. LUDÁNY, G.
 VAN DER KLOOT, W. G., and ROBBINS, J., *B* 35.
 VANĚČEK, M., v. PROTIVA, M.
 VAN WEEL, P. B., *B* 110.
 VARAGIĆ, V., v. BELESLIN, D.
 VEGOTSKY, A., v. FOX, S. W.
 VEJDĚLEK, Z. J., v. PROTIVA, M.
 VEJDĚLEK, Z. J., und TRČKA, V., *B* 215.
 VELLA, F., *B* 433.
 VEREERSTRAETEN, P., v. TOUSSAINT, CH.
 VERHEIJEN, F. J., *B* 443.
 VERZÁR, F., *D* 362.
 VITEK, V., v. RYŠÁNEK, K.
 VOGLER, K., LANZ, P., and LERGIER, W., *B* 334.
 VOLLMAN, R. F., *D* 407.
 VON HAHN, H. P., *B* 379.
 VRANIC, M., v. ALLEGRETTI, N.
 VRBA, Č., v. DOFEK, R.
 VRBA, Č., v. BOROVANSKÝ, A.
 WAGNER, V., ZAVÁZAL, V., KASALOVÁ, D., MALÝ, V., MECL, A., and PROKOP, J., *B* 24.
 WAGNER, V., v. ZAVÁZAL, V.
 WALSER, A., und SCHLUNKE, H. P., *B* 71.
 WALTERS, D. H., v. KUHN, W.
 WASER, P. G., und ITZBICKI, M., *B* 197.
 WECKMAN, N., v. SÖDERBERG, U.
 WEDIN, K., v. LINDAHL, P. E.
 WEGELIUS, O., MOLTKE, E., and DYRBYE, M. O., *B* 349.
 WEIDMANN, S., *B* 128.
 WENDLER, N. L., TAUB, D., and FIRESTONE, R., *D* 237.
 WENKERT, E., *A* 165.
 WESTLING, H., v. LINDELL, S. E.
 WIESNER, K., BICKELHAUPT, F., and RABIN, D. R., *B* 93.
 WILLEMS, J., *B* 175.
 WILLIAMS, R. P., v. TAYLOR, W. W.
 WINTZERITH, M., KLEIN, N., MANDEL, L., et MANDEL, P., *B* 140.
 WINTER, M., v. FAREIN, I.
 WITKOP, B., DURANT, R. C., and FRIESS, S. L., *B* 300.
 WITTMANN, H. G., *B* 174.
 WRIGHT, S. E., v. SLAYTOR, M.
 WURZEL, M., *B* 430.
 XUONG, N. D., v. BUU-HOI, N. P.
 YOSHIDA, M., *B* 11.
 YOSHIDA, M., and MILLOTT, N., *B* 13.
 ZAVÁZAL, V., WAGNER, V., PROKOP, J., MALÝ, V., and KASALOVÁ, D., *B* 61.
 ZAVÁZAL, V., v. WAGNER, V.
 ZIEGLER-GÜNDER, IRMGARD, *B* 429.

Fasc. I	(15. I. 59)	pag. 1–40
Fasc. II	(15. II. 59)	pag. 41–84
Fasc. III	(15. III. 59)	pag. 85–124
Fasc. IV	(15. IV. 59)	pag. 125–164
Fasc. V	(15. V. 59)	pag. 165–204
Fasc. VI	(15. VI. 59)	pag. 205–244
Fasc. VII	(15. VII. 59)	pag. 245–284
Fasc. VIII	(15. VIII. 59)	pag. 285–324
Fasc. IX	(15. IX. 59)	pag. 325–364
Fasc. X	(15. X. 59)	pag. 365–408
Fasc. XI	(15. XI. 59)	pag. 409–448
Fasc. XII	(15. XII. 59)	pag. 449–488